

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Pediatría



**Correlación de los datos clínicos y biológicos  
del recién nacido pretérmino  
con distrés respiratorio y sus niveles de  
melatonina en el primer mes de vida.**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por  
**María Velázquez de Cuéllar Paracchi**

bajo la dirección de los doctores  
Luis Madero López  
Jose Jiménez Martínez

Madrid, 2.013

# ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN.	1
1.1. El recién nacido prematuro.	
1.1.1. Conceptos.	3
1.1.2. Incidencia.	4
1.1.3. Causas.	5
1.1.4. Mortalidad.	5
1.1.5. Morbilidad.	6
1.1.5.1. Morbilidad a corto plazo.	6
1.1.5.1.1. Hipotermia.	7
1.1.5.1.2. Ductus arterioso persistente.	7
1.1.5.1.3. Hipotensión arterial.	8
1.1.5.1.4. Hemorragia intraventricular.	9
1.1.5.1.5. Nutrición.	9
1.1.5.1.6. Enterocolitis necrotizante.	9
1.1.5.1.7. Infección.	10
1.1.5.1.8. Retinopatía de la prematuridad.	11
1.1.5.2. Morbilidad a largo plazo.	12
1.1.5.2.1. Desarrollo neurológico.	12
1.1.5.2.2. Patología respiratoria.	12
1.1.5.2.3. Reflujo gastroesofágico.	13
1.1.5.2.4. Alteraciones visuales y auditivas.	13
1.1.5.2.5. Alteraciones en el crecimiento.	14
1.1.5.2.6. En la etapa adulta.	14
1.1.6. Parto y reanimación en el recién nacido prematuro.	16
1.2. Patología respiratoria en el prematuro.	18
1.2.1. Introducción.	18
1.2.2. Desarrollo del aparato respiratorio.	18
1.2.3. Fisiología del surfactante.	20
1.2.4. Fisiopatología del síndrome de distrés respiratorio.	21
1.2.4.1. Déficit de surfactante.	21
1.2.4.2. Inflamación pulmonar.	22
1.2.4.3. Edema pulmonar.	22
1.2.4.4. Inactivación del surfactante.	22
1.2.4.5. Intercambio gaseoso.	22
1.2.4.6. Hipoxemia.	23
1.2.5. Clínica.	23
1.2.6. Diagnóstico.	24
1.2.7. Tratamiento.	24
1.2.7.1. Corticoide prenatal.	24

1.2.7.2. Administración de surfactante.	25
1.2.7.2.1. Tipos de surfactante.	25
1.2.7.2.2. Indicaciones y administración de surfactante.	26
1.2.7.2.3. Complicaciones del surfactante.	26
1.2.7.3. Ventilación asistida.	27
1.2.7.3.1. Presión positiva continua de la vía aérea (CPAP).	27
1.2.7.3.2. Ventilación mecánica convencional.	28
1.2.7.3.3. Ventilación mecánica de alta frecuencia.	28
1.2.7.4. Medidas de soporte.	29
1.2.7.4.1. Termorregulación.	29
1.2.7.4.2. Fluidos/nutrición.	29
1.2.7.4.3. Cardiovascular.	30
1.2.8. Displasia Broncopulmonar.	30
1.2.8.1. Introducción.	30
1.2.8.2. Factores etiopatogénicos.	31
1.2.8.3. Prevenir la displasia broncopulmonar.	32
1.2.8.4. Tratamiento.	33
1.2.8.5. Seguimiento.	34
 1.3. Glándula pineal y melatonina.	
1.3.1. Introducción.	35
1.3.2. Síntesis y regulación de la melatonina.	36
1.3.3. Acciones de la melatonina.	40
1.3.3.1. Ritmos circadianos.	40
1.3.3.2. Desarrollo puberal.	41
1.3.3.3. Crecimiento tumoral.	42
1.3.3.4. Envejecimiento.	42
1.3.3.5. Sistema inmunológico.	43
1.3.3.6. Epilepsia.	43
1.3.3.7. Piel.	44
1.3.3.8. Infecciones.	44
1.3.4. Melatonina y estrés oxidativo.	45
1.3.5. Melatonina y su uso en pediatría (tras el periodo neonatal).	47
1.3.5.1. Trastornos del sueño.	47
1.3.5.2. Epilepsia.	48
1.3.5.3. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.	49
1.3.5.4. Espectro autista.	49
1.3.5.5. Síndrome de muerte súbita del lactante.	49
1.3.5.6. Anestesia.	50
1.3.5.7. Otros.	50
 1.4. Melatonina en neonatología.	
1.4.1. Introducción.	51
1.4.2. Melatonina en el embarazo y el parto.	51

1.4.3. Melatonina en la lactancia materna.	52
1.4.4. Niveles de melatonina en recién nacidos.	53
1.4.5. Tratamiento con melatonina en recién nacidos.	54
1.4.5.1. Sepsis neonatal.	55
1.4.5.2. Asfixia neonatal.	56
1.4.5.3. Patología respiratoria.	56
1.4.5.4. Cirugía neonatal.	57
1.4.5.5. Analgesia.	58
 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.	 61
2.1. Justificación.	63
2.2. Objetivos.	64
 3. MATERIAL Y MÉTODOS.	 65
3.1. Material.	67
3.2. Métodos.	69
3.2.1. Método clínico.	69
3.2.1.1. Protocolo de actuación clínica ante un recién nacido prematuro.	69
3.2.1.2. Protocolo de actuación clínica ante un recién nacido prematuro con distrés respiratorio.	69
3.2.2. Método analítico.	70
3.2.2.1. Analítica general.	70
3.2.2.2. Determinación de melatonina.	71
3.2.3. Método de recogida de datos.	71
3.2.3.1. Datos de la gestación y el parto.	71
3.2.3.2. Datos analíticos y variables recogidas evolutivamente cada momento.	72
3.2.3.3. Definiciones operacionales.	72
3.2.4. Método estadístico.	77
3.2.4.2. Método de regresión lineal con efectos mixtos.	78
 4. RESULTADOS.	 81
4.1. Características generales.	83
4.2. Estadística descriptiva demográfica.	85
4.3. Estadística descriptiva de la melatonina.	90
4.4. Estadística descriptiva de melatonina en relación a variables respiratorias.	104
4.5. Análisis de la evolución de la melatonina durante el primer mes de vida.	114
 5. DISCUSIÓN.	 133
5.1. Consideraciones epidemiológicas perinatales.	135
5.2. Consideraciones epidemiológicas de patología respiratoria.	137
5.3. Niveles de melatonina en la prematuridad.	140
5.4. Niveles de melatonina en relación a parámetros respiratorios.	150
5.5. Estudios previos en recién nacidos prematuros con patología respiratoria tratados con melatonina.	154

6. CONCLUSIONES.	157
7. BIBLIOGRAFÍA.	161
8. ANEXOS.	187
8.1. Hoja de recogida de datos.	189
8.2. Tablas de datos recogidos.	192

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

### TABLAS.

	Pág.
Tabla 4.1. Características perinatales I de los pacientes.	83
Tabla 4.2. Características perinatales II de los pacientes.	84
Tabla 4.3. Descripción de las variables demográficas.	85
Tabla 4.4. Descripción de la edad gestacional, dos grupos.	85
Tabla 4.5. Descripción del peso en 2 grupos.	86
Tabla 4.6. Descripción del sexo.	86
Tabla 4.7. Descripción del tipo de parto.	86
Tabla 4.8. Descripción del tiempo de rotura de membranas	87
Tabla 4.9. Descripción del tipo de reanimación, según grupos de peso.	87
Tabla 4.10. Descripción de la administración de corticoides prenatales.	88
Tabla 4.11. Descripción de la administración de surfactante exógeno.	88
Tabla 4.12. Análisis descriptivo de los días de ventilación mecánica.	89
Tabla 4.13. Análisis descriptivo de los días de oxigenoterapia.	89
Tabla 4.14. Análisis descriptivo de los niveles séricos de melatonina.	91
Tabla 4.15 y 4.16. Descripción de la evolución de la melatonina según grupos de peso.	92
Tabla 4.17 y 4.18. Descripción de la evolución de la melatonina según el sexo.	94
Tabla 4.19 y 4.20. Descripción de la evolución de la melatonina según la edad gestacional.	96
Tabla 4.21 y 4.22. Descripción de la evolución de la melatonina según el tipo de parto.	98
Tabla 4.23 y 4.24. Descripción de la evolución de la melatonina según el tiempo de bolsa rota.	100
Tabla 4.25 y 4.26. Descripción de la evolución de la melatonina según la administración de corticoides prenatales.	102
Tabla 4.27 y 4.28. Descripción de la evolución de la melatonina según la FiO2 administrada.	105
Tabla 4.29 y 4.30. Descripción de la evolución de la melatonina según el soporte respiratorio.	106
Tabla 4.31 y 4.32. Descripción de la evolución de la melatonina según el surfactante administrado.	108
Tabla 4.33, 4.34 y 4.35. Descripción de la evolución de la melatonina según los días de soporte respiratorio.	111
Tabla 4.36. Modelos de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina en el primer mes de vida.	118
Tabla 4.37. Modelos de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según la hora.	120
Tabla 4.38. Descripción de los niveles de melatonina según la hora.	121

Tabla 4.39. Modelos de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según el sexo.	122
Tabla 4.40. Descripción de los niveles de melatonina según el sexo.	123
Tabla 4.41. Modelos de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según la administración de corticoides prenatales.	124
Tabla 4.42. Descripción de los niveles de melatonina según la administración de corticoides prenatales.	125
Tabla 4.43. Modelos de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según la FiO <sub>2</sub> .	126
Tabla 4.44. Descripción de los niveles de melatonina según la FIO <sub>2</sub> .	127
Tabla 4.45. Modelos de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según la PaCO <sub>2</sub> .	128
Tabla 4.46. Descripción de los niveles de melatonina según la PaCO <sub>2</sub>	129
Tabla 4.47. Modelos de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según la ventilación mecánica.	130
Tabla 4.48. Descripción de los niveles de melatonina según la ventilación mecánica.	131
Tabla 8.1. Datos clínicos al nacimiento.	192
Tabla 8.2. Datos analíticos al nacimiento.	193
Tabla 8.3. Datos clínicos a las 48 h de vida.	194
Tabla 8.4. Datos analíticos a las 48 h de vida.	195
Tabla 8.5. Datos clínicos a los 7 días de vida.	196
Tabla 8.6. Datos analíticos a los 7 días de vida.	197
Tabla 8.7. Datos clínicos a los 14 días de vida.	198
Tabla 8.8. Datos analíticos a los 14 días de vida.	199
Tabla 8.9. Datos clínicos a los 28 días de vida.	200
Tabla 8.10. Datos analíticos a los 28 días de vida.	201

## FIGURAS.

Figura 1. Anatomía de la glándula pineal.	35
Figura 1.2. Estructura química de la melatonina.	36
Figura 1.3. Síntesis de la melatonina a partir de triptófano.	37
Figura 1.4. Regulación de la síntesis de melatonina.	38
Figura 3.1. Diseño del estudio.	68
Figura 3.2. Test de Apgar.	74
Figura 3.3. Test de Silverman-Andersen.	75
Figura 4.1. Evolución del soporte respiratorio, según grupos de peso.	90
Figura 4.2. Diagrama de la evolución de la melatonina.	91
Figura 4.3. Diagrama de la evolución de la melatonina, según grupos de peso.	93
Figura 4.4. Diagrama de la evolución de la melatonina, según el sexo.	95

Figura 4.5. Diagrama de la evolución de la melatonina, según edad gestacional.	97
Figura 4.6. Diagrama de la evolución de la melatonina, según tipo de parto.	99
Figura 4.7. Diagrama de la evolución de la melatonina, según RPM.	101
Figura 4.8. Diagrama de la evolución de la melatonina, según la administración de corticoides prenatales.	103
Figura 4.9. Diagrama de la evolución de la melatonina, según la FIO2 administrada el primer día de vida.	105
Figura 4.10. Diagrama de la evolución de la melatonina, según el soporte respiratorio.	107
Figura 4.11. Diagrama de la evolución de la melatonina, según el surfactante administrado.	109
Figura 4.12. Diagrama de la evolución de la melatonina, según los días de soporte respiratorio.	112
Figura 4.13. Diagrama de la evolución de la melatonina a los 60 días de vida.	113
Figura 4.14. Gráfico de niveles de melatonina de manera evolutiva.	116
Figura 4.15. Gráfico de la evolución de la melatonina.	118
Figura 4.16. Gráfico de la evolución de la melatonina según la hora.	120
Figura 4.17. Gráfico de la evolución de la melatonina según el sexo.	122
Figura 4.18. Gráfico de la evolución de la melatonina según la administración de corticoides prenatales.	124
Figura 4.19. Gráfico de la evolución de la melatonina según la FIO2.	126
Figura 4.20. Gráfico de la evolución de la melatonina según la PaCO2.	128
Figura 4.21. Gráfico de la evolución de la melatonina según la necesidad de ventilación mecánica.	130
Figura 5.1. Evolución del soporte respiratorio según grupos de peso.	139
Figura 5.2. Gráfico de la evolución de la melatonina el primer mes de vida.	141
Figura 5.3. Gráfico de la evolución de la melatonina según grupos de peso.	143
Figura 5.4. Gráfico de la evolución de la melatonina según el sexo.	144
Figura 5.5. Gráfico de la evolución de la melatonina según el tipo de parto.	146
Figura 5.6. Gráfico de la evolución de la melatonina según tiempo bolsa rota.	147
Figura 5.7. Gráfico de la evolución de la melatonina según la administración de corticoides prenatales.	148
Figura 5.8. Gráfico de la evolución de la melatonina según la hora.	149
Figura 5.9. Gráfico de la evolución de la melatonina según los días de soporte respiratorio.	152
Figura 5.10. Gráfico de la evolución de la melatonina según la necesidad de ventilación mecánica.	152
Figura 5.11. Gráfico de la evolución de la melatonina según la PaCO2.	153
Figura 5.12. Gráfico de la evolución de la melatonina según la FIO2.	153



## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS.**

ACTH: hormona adrenocorticotropa.  
ALTE: episodio aparentemente letal.  
ANCOVA: análisis de la covarianza.  
ANOVA: análisis de la varianza.  
CCI: coeficiente de variación intraclase.  
CIR: crecimiento intrauterino retardado.  
CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono.  
CPAP: presión positiva continua de la vía aérea.  
DAP: ductus arterioso persistente.  
DBP: displasia broncopulmonar.  
DNA: ácido desoxirribonucleico.  
DS: desviación estándar.  
EB: exceso de bases.  
EG: edad gestacional.  
EMH: enfermedad de membrana hialina.  
ERN: especies reactivas derivadas del nitrógeno.  
ERO: especies reactivas derivadas del oxígeno  
FiO<sub>2</sub>: fracción inspirada de oxígeno.  
g: gramos.  
GnRH: hormona liberadora de gonadotropina.  
GSH-Px: glutatión peroxidasa.  
h: hora.  
H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: ácido carbónico.  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: peróxido de oxígeno.  
Hb: hemoglobina.  
Hcto: hematocrito.  
HIOMT: hidroxindol O metil transferasa.  
HIV: hemorragia intraventricular.  
IL 6: interleukina 6.  
IL 8: interleukina 8.  
Kg: kilogramo.  
Lpm: latidos por minuto.  
LPV: leucomalacia periventricular.  
MAO: monoaminooxidasa.  
MDA: malondialdehído.  
mg: miligramos.  
ml: mililitro.  
mmHg: milímetro de mercurio.  
MT: melatonina.  
NAT: N acetil transferasa.  
NEC: enterocolitis necrotizante.  
O<sub>2</sub>: oxígeno.

OH: radical hidroxilo.  
ONOO<sup>-</sup>: peroxinitrito,  
PaCO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de dióxido de carbono.  
PaO<sub>2</sub>: presión parcial arterial de oxígeno.  
PCR: proteína C reactiva.  
PCT: procalcitonina.  
PEEP: presión positiva al final de la espiración.  
pg: picogramo.  
PGE1: prostaglandina E1.  
PGE2: prostaglandina E2.  
PIP: presión inspiratoria pico.  
PIPP Score: premature infant pain profile.  
pmol: picomol.  
PMVA: presión media de la vía aérea.  
P25: percentil 25.  
P50: percentil 50.  
P75: percentil 75.  
RN: recién nacido.  
RNBP: recién nacido de bajo peso.  
RNEBP: recién nacido de extremado bajo peso.  
RNMBP: recién nacido de muy bajo peso.  
RNT: recién nacido a término.  
ROP: retinopatía de la prematuridad.  
RPM: rotura prematura de membranas.  
rpm: respiraciones por minuto.  
SDR: síndrome de distrés respiratorio.  
SEGO: sociedad española de ginecología y obstetricia.  
SGB: estreptococo beta-hemolítico del grupo B.  
SOD: superóxido dismutasa.  
TNF: factor de necrosis tumoral.  
UV: ultravioleta.  
VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria.  
VM: ventilación mecánica.  
6aSMT: 6 sulfatoximelatonina.

## **AGRADECIMIENTOS.**

La elaboración de una tesis doctoral no es un trabajo individual, sino el esfuerzo y la colaboración de muchas personas, aportando cada una de ellas sus ideas y conocimientos, sus ánimos y su amistad, imprescindible para su elaboración. Este trabajo no hubiera sido posible sin el esfuerzo de tanta gente que ha contribuido a su desarrollo.

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis dos directores de tesis: al Dr. Luis Madero, profesor de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid, porque ha estado apoyándome en el proyecto, con su conocimiento y supervisión, y al Dr. Jose Jiménez, doctor en Medicina por la Universidad de Alcalá de Henares, que me dio el impulso inicial para empezar el proyecto y me ha orientado en el desarrollo de este trabajo. A ambos les agradezco su confianza y afecto.

Mi gratitud al Hospital Sanitas La Moraleja, que ha financiado el proyecto del cual este estudio forma parte.

Quiero agradecer a todo el equipo de la Unidad Neonatal del Hospital La Moraleja, en especial a mis compañeras neonatólogas: Elena, Arantxa, Gema, Montse, Mar, Blanca, Helena, Mariela, Gus y Carolina, por haber acogido con tanto entusiasmo y naturalidad este proyecto, por su interés, su apoyo y refuerzo en la obtención de los datos aún en guardias con mucho ajetreo y días duros. Así mismo, quiero dar las gracias a las cariñosas enfermeras y auxiliares por realizar las analíticas de las que nos hemos servido. También quiero dar las gracias a los miembros del laboratorio de nuestro centro, en especial a Raquel y Luis Carlos, por llevar el control meticuloso de los niveles de melatonina y ponerse en contacto con el laboratorio central.

Agradezco a Rosario Madero, bioestadística del Hospital “La Paz”, su paciencia y afecto, y su contribución en el análisis estadístico de los datos, aspecto crucial de esta tesis.

Y también quiero dar las gracias a Rocío, mi ex-compañera de residencia y buena amiga, que me ha ayudado con los últimos retoques y detalles del trabajo.

Un agradecimiento especial a los pacientes, “mis prematuros”, que han participado en este estudio y que me enseñan día a día que hay que luchar para sobrevivir. A todos ellos mi profundo respeto.

Por último, quiero dar las gracias a mis padres por haberme transmitido su capacidad de trabajo y su constancia diaria, que la vida es para los valientes. A mis hermanos por su apoyo desde el inicio de mi trayectoria médica. Y sobre todo a Alfonso, mi marido, compañero, amigo y gran amor, por su inestimable apoyo y comprensión, sus sensatos consejos y estímulo constante, animándome siempre a continuar.

Muchas gracias a todos.

## 1. INTRODUCCIÓN.

### 1.1. EL RECIÉN NACIDO PREMATURO.

#### 1.1.1. CONCEPTOS.

Se considera recién nacido prematuro o pretérmino, según la definición de la Organización Mundial de la Salud del año 1961, a aquellos neonatos vivos cuyo parto se produce entre la 22 y la 36 semana y 6 días de amenorrea (entre 154 y 258 días). Así, el límite superior de edad de gestación en los prematuros es los nacidos con 36 semanas completas y 6 días. El límite inferior se ha ido modificando a lo largo del tiempo en relación con la mayor supervivencia de niños cada vez más inmaduros. En la actualidad existe un consenso internacional según el cual el límite de la viabilidad se ha fijado en 23-24 semanas de gestación (International Liaison Committee on Resuscitation 2006).

El interés de la patología relacionada con el niño prematuro está adquiriendo cada vez más relevancia ya que la mortalidad de estos niños ha disminuido y con el aumento de la supervivencia ha aumentado la tasa de secuelas a largo plazo. De la misma forma, estos niños concentran los mayores índices de morbilidad infantil y una alta demanda de los Servicios de Salud, no solo en el periodo neonatal sino también a lo largo de su vida con frecuentes rehospitalizaciones, asistencia de múltiples profesionales y atención sanitaria continuada.

Según el concepto anteriormente descrito de prematuridad, estos se pueden a su vez clasificar en:

- Recién nacido pretérmino de extremado bajo peso (RNEBP) o extremadamente prematuros: aquellos nacidos con peso menor o igual a 1000 g o con edad gestacional inferior a 28 semanas.

- Recién nacido pretérmino de muy bajo peso (RNMBP) o muy prematuros: aquellos nacidos con peso menor o igual a 1500 g o con edad de gestación inferior o igual a 32 semanas.
- Recién nacido de bajo peso (RNBP) o prematuro tardío: aquellos nacidos con peso mayor de 1500 g y menor de 2500 g o con edad de gestación entre 33 y 36 semanas.
- Prematuro con bajo peso para la edad de gestación: aquellos prematuros cuyo peso es inferior a dos desviaciones estándar al peso adecuado para su edad de gestación.
- Edad gestacional corregida: es la edad que tendría si el niño hubiese nacido el día que cumplía la semana 40 de gestación.

### 1.1.2. INCIDENCIA.

En los últimos años ha ido aumentando la tasa de prematuridad en Europa, del 4-5% al 7.5%, y actualmente, en los países desarrollados, la incidencia está entre 5-10% de todos los recién nacidos.

Según datos de Estados Unidos, aproximadamente nacen 550.000 niños prematuros al año. En 2009 el 12.2% de todos los recién nacidos fueron prematuros. De ellos, el 2% fueron nacidos antes de la semana 32 de gestación; y entre 2008 y 2009 el 8.2% de los neonatos fueron menores de 2500 g (Kochanek KD 2012) (M. A. Mathews TJ 2011).

Este aumento de incidencia se debe principalmente al mayor número de partos múltiples por las nuevas técnicas de reproducción asistida. De hecho la mitad de los embarazos gemelares y más del 90% de los trillizos nacen prematuramente. Ha habido un aumento de hasta el 70% de gemelos desde el 1980 hasta 2004. En 2009 la tasa de parto gemelar fue del 3.32% de todos los partos (Kochanek KD 2012).

### 1.1.3. CAUSAS.

Las causas más frecuentes de parto prematuro son: activación del eje hipotálamo-adrenal (tanto en el feto como en la madre), infección, hemorragia placentaria y distensión uterina, entre otros.

De los factores de riesgo de prematuridad se incluyen los siguientes (Kimberly G.Lee 2005):

- Factores maternos: bajo nivel socioeconómico, madres menores de 16 años o mayores de 35 años, estrés y grado de actividad materna, enfermedades maternas agudas o crónicas.
- Factores útero-placentarios: malformaciones uterinas, miomas, sinequias, insuficiencia cervical, desprendimiento prematuro de placenta, hipertensión.
- Factores fetales: gestación múltiple, anencefalia, hiperplasia suprarrenal fetal (Scott SM 1995).
- Corioamnionitis: la rotura prematura de membranas es la que ocurre antes del inicio del trabajo de parto. Es la causa de un 30-40% del total de los partos pretérmino y responsable de un 10% de la mortalidad perinatal (Rodríguez-Alarcón J 2000). Es importante descartar una corioamnionitis (la presencia de infección intra-amniótica) ya que se estima que hasta en el 30% de los casos de rotura prematura de membranas la infección es previa a la rotura de membranas. Según un estudio del equipo de González-Luis, los recién nacidos prematuros con antecedentes de corioamnionitis presentan una incidencia mayor de infecciones precoces y mayor necesidad de reanimación neonatal (González-Luis G 2002).

### 1.1.4. MORTALIDAD.

La morbimortalidad de los prematuros ha disminuido notablemente en los últimos años, en cambio la tasa de prematuridad ha aumentado en toda Europa. Los

RNMBP constituyen sólo el 1.2% de los nacimientos, pero abarcan el 46% de la mortalidad.

Los datos del proyecto europeo (M. M. Mathews TJ, Infant mortality statistics from 2005 period linked birth/infant death data set 2008) (M. M. Mathews TJ, Infant mortality statistics from the 2007 period linked birth/infant death data set. 2011) muestran una mortalidad del 78.6% entre los menores de 500 g, del 45.5% entre 500-749 g, del 26.1% entre 750-999 g, del 11.8% entre 1000-1249 g y del 3.6% entre 1250-1499 g.

Un estudio noruego publicado en 2005 sobre datos de 1999-2000 (636 nacimientos) indica una supervivencia del 59% de los menores de 1000 g. (Markestad T 2005). En Japón en 2005 la supervivencia de los menores de 1500 g fue del 90% (Itabashi K 2009). En España, la Sociedad Española de Neonatología, entre 2002 y 2005 comunica una mortalidad del 17.3% en los menores de 1500 g. Hay otras redes de recogida prospectiva de indicadores homogéneos como la EuroNeoStat, financiada por la Comisión Europea.

### 1.1.5. MORBILIDAD.

#### 1.1.5.1. Morbilidad a corto plazo.

El riesgo de complicaciones es proporcionalmente inverso a la edad gestacional. Los prematuros tienen más riesgo de complicaciones por su inmadurez anatómica y funcional. Según el National Institute of Child Health and Human Development (H. N. Stoll BJ 2010) la morbilidad más frecuente en los prematuros se debe a:

- Distrés respiratorio: 93%.
- Retinopatía de la prematuridad: 59%.
- Ductus arterioso persistente: 46%.
- Displasia broncopulmonar: 42%.



- Sepsis tardía: 36%.
- Enterocolitis necrotizante: 11%.
- Hemorragia intraventricular: grado III 7%, grado IV 9%.
- Leucomalacia periventricular: 3 %.

#### 1.1.5.1.1. Hipotermia.

Los recién nacidos pretérmino tienen una rápida pérdida de calor por su elevada superficie corporal y su incapacidad para producir suficiente calor. La hipotermia puede contribuir a alteraciones metabólicas (como hipoglucemia o acidosis), y en menores de 26 semanas está asociado con aumento de insuficiencia respiratoria y mortalidad (Costeloe K 2000).

En una cohorte de RNEBP entre 2006 y 2007 en Estados Unidos se vio que el 56% de ellos se encontraban hipotérmicos al ingreso (temperatura menor de 36.5 °C, basado en la definición de hipotermia de la OMS). Se constató un aumento de mortalidad con la hipotermia y un aumento del riesgo de hemorragia intraventricular (Miller SS 2011).

Las medidas para prevenir la hipotermia en la sala de reanimación son: mantener una temperatura mínima de 26 °C, secar al recién nacido inmediatamente tras el nacimiento, retirar las toallas húmedas y si precisan, utilizar calentadores radiantes. En caso de los prematuros, se deben utilizar además bolsas térmicas de polietileno/poliuretano, colchones térmicos, piel con piel, etc (Abd-El Hamid S 2012). Una vez en la Unidad de Cuidados Intensivos se deben utilizar cunas térmicas o incubadoras para evitar la hipotermia.

#### 1.1.5.1.2. Ductus arterioso persistente.

El ductus arterioso persistente (DAP) sintomático es frecuente en el recién nacido prematuro: inversamente proporcional a la edad gestacional y

al peso al nacer, presentándose en un 45% de los menores de 1750 g. Se estima que es hemodinámicamente significativo en el 40% de los menores 1000 g y en el 20% de entre los que pesan 1001 - 1500 g (Ellison RC 1983).

El ductus arterioso es una estructura vascular que conecta el tronco de la pulmonar con la aorta descendente, distal al origen de la arteria subclavia izquierda. Hace que el flujo de sangre circule de izquierda a derecha, dando como resultado aumento progresivo del flujo en la circulación pulmonar y disminución a nivel sistémico. El cierre funcional se produce horas después del nacimiento, dependiendo del descenso de los niveles de prostaglandinas PGE1 y PGE2. Las consecuencias del DAP dependen del tamaño del ductus y de la respuesta del corazón y los pulmones al shunt (Fanaroff AA 2007).

El tratamiento médico incluye la restricción hídrica y un apoyo ventilatorio adecuado para contrarrestar el edema pulmonar. Si los síntomas persisten, está indicado el cierre farmacológico (con indometacina o ibuprofeno intravenoso) (Su B 2008) o quirúrgico del mismo (Bose C 2007).

#### 1.1.5.1.3. Hipotensión arterial.

La hipotensión arterial, sin evidencia de shock, es muy frecuente en los recién nacidos prematuros, pero no sabemos hasta qué punto hay que tratar esa hipotensión arterial. Se sabe que el adecuado control y estabilización hemodinámica en las primeras horas son fundamentales (García Muñoz F 2000). Está descrito que la disminución de la presión se ve agravada por la asfixia, DAP, infección, hipoxia e insuficiencia adrenal, y se asocia con hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia periventricular (LPV).

Para aumentar esta tensión arterial se utilizan expansores de volemia y/o terapia inotrópica con dopamina o dobutamina (Sassano-Higgins S 2011) y corticoides entre otros.

#### 1.1.5.1.4. Hemorragia intraventricular.

La hemorragia intraventricular (HIV) es la lesión cerebral más frecuente en el RN prematuro y aumenta de forma inversa con la edad gestacional, con una incidencia aproximada de 12-15% en RNMBP de las formas más severas (HIV grado III y IV) (H. N. Stoll BJ 2010). Para prevenirlo es importante realizar medidas de reanimación adecuadas y evitar la inestabilidad hemodinámica, la hipoxia, la hipercarbia, hiperoxia e hipercarbia, entre otros.

#### 1.1.5.1.5. Nutrición.

El soporte nutricional en el prematuro debe ser precoz, para cubrir las necesidades energéticas amplias. Debe iniciarse tempranamente el aporte enteral de alimento y temporalmente se deberá instaurar un programa de alimentación parenteral y enteral (mixta) hasta que el neonato sea capaz de cubrir sus necesidades por vía enteral (Leaf A 2012).

El objetivo principal en los prematuros es lograr un balance positivo de energía tan pronto como sea posible. Se recomienda una introducción de la alimentación parenteral de forma precoz en el RN pretérmino por debajo de las 30-32 semanas de gestación (Can E 2012).

#### 1.1.5.1.6. Enterocolitis necrotizante.

La enterocolitis necrotizante (NEC) ocurre en un 2-10% de los RNMBP y está asociada a un aumento de mortalidad. La incidencia global es variable,

de 1-2.4/1000 nacidos vivos, afectando esencialmente a los prematuros. Es un proceso intestinal agudo de etiología desconocida, donde parece que los mediadores inflamatorios juegan un papel crucial. Los únicos factores asociados a día de hoy son la prematuridad y la nutrición enteral (Lin PW 2006). Según el grado de evolución de la NEC, el tratamiento puede ser médico conservador (antibioterapia y exclusión de dieta enteral) o quirúrgico si el estadio es más avanzado, siendo el neumoperitoneo una de las indicaciones clásicas de intervención quirúrgica.

La nutrición con leche materna y la instauración de la alimentación de forma progresiva puede reducir en gran medida la incidencia de NEC (Berseth CL 2003). También se habla del papel de los probióticos orales que podrían disminuir la prevalencia de NEC y la severidad de los casos (Bin-Nun A 2005).

#### 1.1.5.1.7. Infección.

Los mecanismos defensivos neonatales se caracterizan por la inmadurez de la inmunidad humoral y celular (Polin RA 1992). Ante todo RN pretérmino sintomático hay que pensar siempre en la posible etiología infecciosa del proceso patológico. Son fundamentales pruebas microbiológicas para orientar el diagnóstico y monitorizar la evolución de la enfermedad.

La sepsis precoz, la que aparece en las primeras 72 horas de vida, puede ser adquirida durante la gestación (como la sífilis) o al atravesar el canal del parto (como las madres portadoras de estreptococo betahemolítico del grupo B, SGB). Ante la frecuencia de infecciones bacterianas de transmisión vertical se recomienda profilaxis antibiótica materna intraparto a toda gestante con colonización vaginal por SGB y en los casos que se desconozca el estado de portador si el parto se desencadena antes de la 37 semana de gestación (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia 2003).

La sepsis tardía, la que se produce más allá de los tres días de vida, es una complicación frecuente en los prematuros. En un estudio realizado, hasta el 21% de los RNMBP que sobrevivieron los primeros tres días de vida presentaron al menos un episodio de sepsis. De ellos, el 70% de los casos fueron infecciones causadas por organismos gram-negativos y el 48% por *Estafilococo Coagulasa Negativo*. (H. N. Stoll BJ 2002). Por otro lado, las infecciones fúngicas (más frecuentemente candidiasis) representan el 9% de los casos de sepsis tardía, asociada a una mortalidad de hasta el 28% (G. T. Stoll BJ 1996).

La sepsis neonatal se ha asociado a un pobre desarrollo neurológico y del crecimiento (H. N.-C. Stoll BJ 2004).

#### 1.1.5.1.8. Retinopatía de la prematuridad.

La retinopatía de la prematuridad (ROP) es una enfermedad vasoproliferativa que afecta a RN prematuros. Ocurre en el momento de desarrollo y maduración vascular, siendo la inmadurez y el oxígeno los factores que con más frecuencia se han implicado en su patogenia (Olea JI 1997) (Saugstad, Oxigen radical disease in neonatology. 1998). Es la causa más importante de ceguera infantil en los países desarrollados ya que las formas graves pueden provocar pérdida importante de agudeza visual.

En un estudio del Hospital Vall d'Hebron en Barcelona hallaron una incidencia del 29,2%. En nuestro país, se ha limitado el cribado de retinopatía a los prematuros: menores de 1251 g o menores de 31 semanas de gestación, menores de 1501 g o menores de 34 semanas de gestación con enfermedad de membrana hialina o intervención quirúrgica, y todo recién nacido con enfermedad neonatal grave. Así, la primera exploración se realiza a las 4 semanas de vida en los mayores de 28 semanas de edad gestacional y a las 5 semanas de vida si son más prematuros (Martin N 2003).

La indicación de tratamiento, ablación de la retina periférica con láser de diodo, se establece en todos los pacientes en estadio umbral, aunque hay trabajos que tratan el estadio preumbral cuando está afectada la zona más posterior y central de la retina (Peralta J 2001).

#### 1.1.5.2. Morbilidad a largo plazo.

Igual que con la morbilidad a corto plazo, el riesgo de complicaciones tardías en el recién nacido prematuro es inversamente proporcional a la edad gestacional, sobre todo aquellos nacidos a la semana 25 de gestación o antes.

##### 1.1.5.2.1. Desarrollo neurológico.

Entre los supervivientes más inmaduros, los RNEBP, los déficits motores, neurosensoriales y cognitivos ocurren con cierta frecuencia y persisten en la etapa escolar y adulta. En Gran Bretaña estudiaron a los menores de 25 semanas de gestación y encontraron que a los 30 meses de vida el 30% presentaba un retraso severo o moderado en el desarrollo neurológico; a los 6 años, el 24% presentaba retraso en el desarrollo severo o moderado, y a los 11 años el 40% de los supervivientes eran diagnosticados de parálisis cerebral (Wood NS 2000). En los menores de 32 semanas de edad gestacional estos porcentajes varían de manera significativa: el 9% de los supervivientes presentaron algún grado de parálisis cerebral, el 40% de los nacidos entre las 24 y las 28 semanas de edad gestacional y el 30% de los nacidos entre las 28 y las 32 semanas de edad gestacional requirieron seguimiento neurológico especializado (Larroque B 2008). En el prematuro tardío disminuye este porcentaje, aunque también es reseñable: el 7.7% precisaron educación especial frente al 2.2% de los recién nacidos a término, según un estudio realizado en Alemania (Van Baar AL 2009).

Con los avances actuales, se ha comprobado que en los últimos años se ha aumentado tanto la supervivencia de los recién nacidos prematuros

como la disminución de las secuelas neurológicas (Vohr BR 2005) (Wilson-Costello D 2007) (Munck P 2010).

#### 1.1.5.2.2. Patología respiratoria.

Se discutirá en un capítulo aparte.

#### 1.1.5.2.3. Reflujo gastroesofágico.

El reflujo gastroesofágico es el paso de contenido gástrico hacia el esófago y ocurre más frecuentemente en la prematuridad. Se considera fisiológico si se resuelve con la maduración del esfínter esofágico y los pacientes permanecen asintomáticos. En cambio se considera patológico cuando es capaz de causar morbilidad: vómitos, neumonía aspirativa, irritabilidad, fallo de medro y aumento de la sintomatología respiratoria (Rudolph CD 2001). La causa más frecuente es la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior (Omari TI 2002).

El diagnóstico suele ser clínico aunque los síntomas son inespecíficos (Golski CA 2010). El diagnóstico de certeza (con pHmetría o tránsito digestivo superior) se realiza en caso de no mejoría con el tratamiento (López-Alonso M 2006). El tratamiento habitualmente es empírico, ante la sospecha clínica, con cambios en la dieta y medidas posicionales antirreflujo. Si no mejora, el tratamiento farmacológico utilizado en neonatos se basa en antiácidos (como ranitidina y omeprazol) y procinéticos como domperidona y cisapride, aunque no está del todo definida su eficacia (Tipnis NA 2009).

#### 1.1.5.2.4. Alteraciones visuales y auditivas.

La retinopatía de la prematuridad es la patología ocular más frecuente en el recién nacido prematuro, según se ha descrito anteriormente. El seguimiento de estos pacientes es importante en los

primeros años de vida ya que tienen mayor incidencia de defectos de refracción y estrabismo (Ricci 1999).

Los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacimiento presentan una mayor incidencia de déficit auditivo que los niños nacidos con peso normal. El equipo de Jyang publicó un ensayo con 70 RN de peso al nacimiento menor de 1500 g. A estos les realizó potenciales evocados auditivos de tronco cerebral a las 37-42 semanas de edad gestacional corregida y encontró que la prevalencia total de déficit auditivo (tanto periférico como central) fue del 27% (Jyang ZD 2001). La alta prevalencia sugiere que hay factores pre, peri y postnatales que pueden dañar la función auditiva y su desarrollo.

#### 1.1.5.2.5. Alteraciones en el crecimiento.

El recién nacido prematuro tiene más probabilidades de presentar un crecimiento más pobre comparado con los recién nacidos a término. Esta probabilidad se da sobre todo en el RNMBP y persiste hasta la edad escolar: pueden ser más delgados y de talla más baja, con una disminución del índice de masa corporal y de perímetro cefálico (Bracewell MA 2008) (Bocca-Tjeertes IF 2011).

#### 1.1.5.2.6. En la etapa adulta.

A medida que ha aumentado la tasa de supervivencia de los RN prematuros, el impacto de la prematuridad en la salud del adulto se ha hecho más evidente. Entre ellos el aumento de insulino-resistencia (Hovi P 2007), de hipertensión arterial (Rotteveel J 2008) y alteraciones en la reproducción (Swamy GK 2008).

Los prematuros requieren por tanto necesidades mayores del sistema de salud y del sistema educacional. Como el número de prematuros que sobreviven va



en aumento, es fundamental que sus necesidades sean correctamente identificadas y tratadas. En un artículo publicado en Estados Unidos evaluaron a los 8 años de vida a 219 RNEBP y sus respectivos controles (niños a término). Objetivaron que los recién nacidos que habían sido prematuros tenían mayor riesgo de asma, parálisis cerebral, pérdida de agudeza visual y disminución de las habilidades académicas y motoras, lo que les llevaba a un aumento de las limitaciones funcionales (Hack M 2005). Del mismo modo, los recién nacidos de bajo peso también tienen mayor probabilidad de precisar cuidados especiales, alteraciones crónicas, discapacidades de aprendizaje, etc. (Stein RE 2006).

### 1.1.6. PARTO Y REANIMACIÓN EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO.

En los menores de 1500 g son más frecuentes los partos vaginales que las cesáreas. Según datos aportados sobre la relación entre el nacimiento por cesárea y la mortalidad neonatal en recién nacidos prematuros se ha constatado que, sin contar los partos de presentación anómala, la cesárea aumenta la supervivencia en los menores de 750 g, pero no en los mayores de 750 g (Jonas HA 1999).

De todos los RN, el 6% requieren algún tipo de reanimación en la sala de partos, pero en los RNMBP las necesidades aumentan hasta un 80% (Emergency Cardiac Care Committe and Subcommittees 1992). El manejo del prematuro, sobretudo el RNMBP, requiere de intervenciones más específicas por lo que se debe intentar su derivación a un centro neonatal de nivel III. Éstos presentan con mayor frecuencia hipotermia, depresión neonatal, inmadurez respiratoria y aumento de la susceptibilidad a los efectos de la hiperoxia (American Heart Association/American Academy of pediatrics 1994).

Los límites de la viabilidad son complejos. Hoy en día se considera que la reanimación debe iniciarse en los RN prematuros mayores de 23 semanas y de 400g de peso, aunque siempre consensuado con los padres (Iriondo M 2007).

Gran número de RNMBP requieren soporte ventilatorio como consecuencia de apnea, inmadurez pulmonar y debilidad de la pared torácica, de hecho más del 60% de los RNMBP y del 80% de los RNEBP precisan de intubación en el paritorio. Las indicaciones para ventilación son la apnea o gasping, frecuencia cardiaca menor de 100 lpm, pobre esfuerzo respiratorio y cianosis central persistente. En los últimos años se ha discutido mucho sobre la concentración de oxígeno que debe ser utilizada en el inicio de la reanimación (Escrig R 2008) (K. C. Dawson JA 2009) sin existir evidencia suficiente actual. Se consideraría seguro reanimar a los prematuros con una FiO<sub>2</sub> inicial del 30% (M. M. Vento M 2009). La saturación de oxígeno óptima

de los prematuros en la sala de reanimación no está bien definida (V. M. Dawson JA 2012). Actualmente se recomienda utilizar la concentración de  $\text{FiO}_2$  necesaria para conseguir una saturación de oxígeno del 90% (S. O. Vento M 2006), por lo que lo ideal sería disponer en la sala de reanimación de pulsioxímetro para monitorizar la saturación de oxígeno.

Según los últimos criterios de la AHA (American Heart Association) de 2010 (Kattwinkel J 2010) se debe aplicar masaje cardíaco si la frecuencia cardíaca es menor de 60 lpm; si no mejora a los 30 segundos se debe utilizar adrenalina endotraqueal. La administración de bicarbonato es controvertida en la reanimación cardiovascular, ya que puede ocasionar hemorragia intracraneal (máxime en infusiones rápidas).

En los RNMBP parece justificado interrumpir la reanimación cuando no se obtiene respuesta sostenida a los 10 minutos del inicio (Ginsberg HG 1998).

## 1.2. PATOLOGÍA RESPIRATORIA EN EL PREMATURO.

### 1.2.1. INTRODUCCIÓN.

El síndrome de distrés respiratorio (SDR) en el pretérmino, más comúnmente llamado enfermedad de membrana hialina (EMH), es una patología frecuente en el recién nacido prematuro. La causa fundamental es el déficit de surfactante pulmonar en un pulmón inmaduro.

La incidencia de la EMH aumenta con el descenso de la edad gestacional. En una cohorte de 9575 pacientes nacidos entre 2003-2007 se objetivó EMH hasta en un 93% de recién nacidos prematuros menores de 28 semanas de gestación (H. N. Stoll BJ 2010). En los prematuros tardíos, entre 34 semanas y 36 semanas y 6 días de edad gestacional, la incidencia disminuye, del 10.5% en los nacidos a la 34 semanas al 2.8% en los nacidos en la semana 36 de gestación (Consortium on Safe Labor 2010).

### 1.2.2. DESARROLLO DEL APARATO RESPIRATORIO.

La morfogénesis del aparato respiratorio se divide en cinco periodos (Haadad GG 2004):

- Periodo embrionario: comienza aproximadamente en la cuarta semana de gestación, apareciendo una evaginación ventral del epitelio endodérmico del intestino anterior. Se divide posteriormente en dos yemas bronquiales principales, que se ramifican y se introducen en el mesénquima. El estrecho contacto entre el mesénquima y el epitelio de las yemas bronquiales es fundamental para que se sigan ramificando las vías respiratorias. Poco después de aparecer las yemas bronquiales se rodean de un plexo vascular, derivado mesenquimal, que se conecta con la arteria y venas pulmonares, para completar la circulación pulmonar en la séptima semana de gestación.

- Periodo pseudoglandular: se da entre la 7ª y la 16ª semana de gestación. Las vías respiratorias se siguen ramificando hasta que se forman todas las vías de conducción del sistema respiratorio, incluidos los bronquiolos primitivos. Simultáneamente se diferencian las células pluripotenciales que revisten la vía respiratoria, empezando en la tráquea y los bronquios principales. En la semana 16ª de gestación se pueden distinguir células mucosecretoras, cartílago y músculo liso. El diafragma se forma durante este periodo.
- Periodo canalicular: se produce entre las 16 y las 28 semanas de gestación. El árbol bronquial adopta un aspecto más tubular, mientras que sus regiones más distales se subdividen para generar la estructura del ácino pulmonar. Los capilares presentes en el mesénquima bronquial distal crecen cerca de los potenciales espacios aéreos, posibilitando un intercambio gaseoso limitado de gases hacia la semana 22 de gestación.
- Periodo sacular: se inicia alrededor de las semanas 26-28 de gestación, las vías respiratorias terminales se siguen dilatando, formando sáculos. La distancia entre los capilares y los potenciales espacios aéreos va disminuyendo hasta que sólo quedan separados por una delgada membrana basal.
- Periodo alveolar: la formación de alveolos antes del nacimiento no es un requisito fundamental para la supervivencia. La tabicación de los sáculos se produce rápidamente: se inicia en la semana 32 de gestación desde cero hasta 50-150 millones de alveolos en los recién nacidos a término, y hasta 300 millones de alveolos en los adultos.

### 1.2.3. FISIOLÓGÍA DEL SURFACTANTE.

La transición de la dependencia placentaria al intercambio gaseoso autónomo requiere una serie de cambios adaptativos en el pulmón, entre ellos destaca la producción de surfactante. La primera causa de distrés respiratorio es el déficit de surfactante pulmonar. En cuanto el neonato respira por primera vez se establece una superficie de contacto aire-líquido dentro de los pulmones y se genera una tensión superficial. El surfactante pulmonar reduce esta tensión superficial facilitando la expansión alveolar y disminuyendo el colapso alveolar.

El surfactante genera en el tercer trimestre del embarazo (Frank L 1987), por tanto la causa más frecuente de déficit de surfactante es el parto prematuro. Es una mezcla heterogénea de fosfolípidos (alrededor del 90%) y proteínas (en torno el 10%). El 70% de los lípidos lo componen fosfatidilcolinas (I. M. Jobe AH 2001). Se han identificado cuatro proteínas específicas del surfactante: SP-A, SP-B, SP-C, SP-D, que favorecen la dispersión de la capa de surfactante, por lo que resultan fundamentales para la reducción eficaz de la tensión superficial. El surfactante es sintetizado por el neumocito tipo II (Verlato G 2008).

Los glucocorticoides incrementan la síntesis de apoproteínas y lípidos, de forma que su administración prenatal previene el síndrome de dificultad respiratoria de la prematuridad. La insulina, la hiperglucemia, la cetosis y los andrógenos pueden tener un efecto negativo sobre la producción de las proteínas y fosfolípidos del surfactante, justificando el aumento de SDR en los hijos de madre diabética y el ligero retraso en la maduración pulmonar de los fetos varones.

El recién nacido prematuro tiene una disminución de la calidad y de la cantidad de surfactante, disminuyendo la actividad del surfactante y

aumentando SDR. A parte de la disminución de la cantidad se ha visto que la actividad está reducida por (Hallman M 1976):

- El surfactante de los pulmones inmaduros comparado con el pulmón maduro contiene abundante fosfatidilinositol y escaso fosfatidilglicerol (que empieza a aumentar a partir de la semana 35).
- El pulmón inmaduro tiene menos contenido proteico.

En el momento del parto la circulación pulmonar deja de ser un sistema de alta resistencia y pasa a ser de baja resistencia: el flujo pulmonar sanguíneo empieza a ser capaz de recibir el retorno venoso sistémico. La resistencia vascular pulmonar sigue disminuyendo de forma gradual durante las primeras semanas de vida por un proceso de remodelación estructural del músculo y los vasos pulmonares.

#### 1.2.4. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO

En el pulmón prematuro la inadecuada actividad del surfactante produce un aumento de tensión que desestabiliza el pulmón al final de la espiración, disminuye el volumen pulmonar y la complianza. Estos cambios en la función pulmonar causan hipoxemia por desajuste entre ventilación-perfusión y aparición de atelectasias. El déficit de surfactante también lleva a inflamación del pulmón y daño del epitelio respiratorio dando lugar a edema pulmonar y aumento de la resistencia de la vía aérea. Al mismo tiempo, la absorción de fluidos en el pulmón es escasa, acumulándose en el alveolo inmaduro y disminuyendo el intercambio gaseoso.

##### 1.2.4.1. Déficit de surfactante.

En el recién nacido prematuro, como ya he comentado anteriormente, el déficit de surfactante es la causa primaria de SDR ya que conlleva la

necesidad de un aumento de presión en el alveolo para su apertura. Esto provoca colapso alveolar y atelectasias difusas, produciendo hipoxemia. El surfactante reduce la tensión superficial y mantiene el volumen alveolar estable.

#### 1.2.4.2. Inflamación pulmonar.

En ensayos realizados en animales de experimentación se ha visto que el déficit de surfactante se asocia a un acúmulo rápido de neutrófilos en el pulmón (Carlton DP 1997). También las atelectasias comentadas anteriormente producen una inflamación mediada por citoquinas, así como el aumento de presión o el daño oxidativo. Por tanto, la inflamación pulmonar puede llevar a un acúmulo de proteínas en el líquido que desactive el surfactante presente (Nitta K 1994).

#### 1.2.4.3. Edema pulmonar.

El edema pulmonar se produce por inflamación pulmonar, por la disminución de la absorción de líquido pulmonar (debido al descenso de canales de sodio en las células epiteliales) (Helve O 2004) y por el descenso en la producción de orina.

#### 1.2.4.4. Inactivación del surfactante.

El surfactante se puede inactivar por el meconio, la sangre y los productos del daño inflamatorio producido por el edema pulmonar, así como por el daño oxidativo del mismo (H. N. Jobe AH 2008).

#### 1.2.4.5. Intercambio gaseoso.

Disminuye el intercambio gaseoso por el aumento de la resistencia pulmonar. Esta puede producirse como resultado de la compresión de la vía



aérea por edema intersticial y el aumento de presión necesitada para expandir el alveolo con escasa complianza (Edberg KE 1991).

#### 1.2.4.6. Hipoxemia.

La hipoxemia es debida al desajuste entre ventilación y perfusión, con un shunt existente en las zonas del pulmón que están peor ventiladas, dependiendo de la proporción de alveolos escasamente aireados. El empeoramiento de la ventilación se refleja en elevación de la  $\text{PaCO}_2$ , resultado de una acidosis respiratoria; secundariamente a la hipoxemia se puede producir una acidosis metabólica por producción de ácido láctico con el metabolismo anaerobio.

#### 1.2.5. CLÍNICA.

La manifestación clínica inicial de estos pacientes conlleva una alteración en la función pulmonar e hipoxemia. El SDR se debe fundamentalmente a un déficit de surfactante, por lo que suele presentarse en los primeros minutos u horas tras el nacimiento. Si no se trata, el SDR progresa rápidamente en las primeras 24-48 horas de vida. El recién nacido más afectado por el SDR es el prematuro y los signos de distrés más habituales son: taquipnea, aleteo nasal, utilización de musculatura respiratoria accesorio, quejido espiratorio, retracción subcostal, intercostal y xifoidea y cianosis debido al shunt derecha-izquierda (tanto pulmonar como extrapulmonar). A la auscultación lo más frecuente es hipoventilación. La diuresis suele ser escasa en las primeras 24-48 horas de vida con componente de edema periférico.

El curso clínico de la enfermedad ha cambiado radicalmente con el uso del surfactante exógeno, así como la ventilación mecánica no invasiva en aquellos pacientes que no precisan administración de surfactante.

### 1.2.6. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico es inicialmente clínico: paciente prematuro con dificultad respiratoria progresiva tras el nacimiento y mayores requerimientos de oxígeno, junto con las imágenes radiológicas.

La radiografía de tórax se caracteriza por disminución del volumen pulmonar, un patrón difuso retículo-granular, con aspecto de vidrio esmerilado, y broncograma aéreo. Esto se debe al contraste de las atelectasias pulmonares con las zonas aireadas, el edema pulmonar puede contribuir al aspecto difuso de la misma. El neumotórax y las fugas aéreas son hallazgos poco comunes en las radiografías iniciales, aunque durante la evolución del mismo no es raro encontrarlos.

Otros hallazgos de laboratorio asociados son la hipoxemia que responde a la administración de oxígeno suplementario y la  $\text{PaCO}_2$  que suele aumentar con el empeoramiento pulmonar. Cuando progresa más el SDR se objetiva generalmente hiponatremia, por retención hídrica, que suele mejorar con la restricción de fluidos.

El diagnóstico diferencial incluye otras causas como la taquipnea transitoria, la neumonía bacteriana, el neumotórax, cardiopatía cianótica congénita y otras enfermedades sistémicas no pulmonares (como hipotermia, hipoglucemia, anemia, policitemia o acidosis metabólica).

### 1.2.7. TRATAMIENTO.

#### 1.2.7.1. Corticoide prenatal.

Desde que en 1972 Liggins y Howie (Liggins GC 1972) demostraron que los corticoides prenatales administrados a las embarazadas con riesgo de parto prematuro reducían la incidencia de SDR y la mortalidad neonatal, se han realizado múltiples estudios que lo avalan (Crowley P 2000). La disminución de la severidad y la incidencia del SDR se han comprobado por disminución de las necesidades de

oxígeno, disminución de las necesidades de surfactante y menos pacientes que precisan ventilación mecánica. Igualmente se ha objetivado un descenso de la incidencia en la hemorragia intraventricular y en la enterocolitis necrotizante.

Las organizaciones internacionales actuales, que también sigue la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia), recomiendan el tratamiento de corticoides prenatales a las mujeres con riesgo de parto prematuro (antes de la 34 semanas de gestación) (ACOG Committee on Obstetric Practice 2011). Las recomendaciones específicas son: madres con gestación entre la semana 24 y 35, y riesgo de parto prematuro. El tratamiento consiste en dos dosis de 12 mg de betametasona intramuscular, separadas 12 horas. El beneficio óptimo se obtiene a las 24 horas de iniciado el tratamiento y dura hasta los 7 días posteriores (S. R. Jobe AH 2004) (Yinon Y 2012).

#### 1.2.7.2. Administración de surfactante.

La terapia con surfactante exógeno es efectiva en reducir la mortalidad y morbilidad en el RN pretérmino (Suresh GK 2005). Se han realizado varios estudios en menores de 30 semanas de gestación y han comprobado que la administración de surfactante comparado con placebo disminuye la incidencia y severidad del SDR así como la mortalidad del mismo (Rojas MA 2009) (Hintz SR 2005) (Hoekstra RE 1991).

##### 1.2.7.2.1. Tipos de surfactante.

Existen surfactantes naturales y sintéticos, y aunque ambos son eficaces, los naturales tienen resultados mejores (Seger N 2009). Presentan un efecto más potente e inmediato que evita una exposición a concentraciones de oxígeno y a presiones ventilatorias elevadas (Soll RF 2003). Actualmente no hay surfactantes sintéticos en el mercado.

De los comercializados en España el más utilizado es el Survanta<sup>R</sup> (beractant) que es un surfactante bovino. Los surfactantes de origen animal contienen proteínas asociadas al surfactante que favorecen su expansión en la superficie alveolar. La dosis actual es de 100 mg/kg de beractant (4 ml/kg de Survanta<sup>R</sup>).

#### 1.2.7.2.2. Indicaciones y administración de surfactante.

El consenso actual es administrarlo cuando se diagnostica el síndrome de distrés respiratorio, basándose en la clínica y radiografía, como hemos visto anteriormente (Engle WA 2008). Datos actuales indican que la utilización de CPAP precoz es igualmente efectiva para prevenir y tratar a los prematuros, cuando no se precisa de intubación (Sweet DG 2010). Es controvertido qué criterios deberían aceptarse para recibir tratamiento profiláctico con surfactante (F. N. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network 2010) (Dunn MS 2011). En nuestra práctica, administramos surfactante a los prematuros más inmaduros y a aquellos que presentan distrés respiratorio moderado-grave, cuando la CPAP no es suficiente, y precisa una FiO<sub>2</sub> igual o mayor a 40% para mantener una saturación de O<sub>2</sub> mayor o igual a 90%. La eficacia aumenta si es administrada en la primera hora de vida (Yost CC 2000) (Rojas MA 2009) (Bahadue FL 2012). Las dosis posteriores se dan si persiste el requerimiento de oxígeno (FiO<sub>2</sub> mayor o igual a 30%), repitiéndose cada 6 horas hasta un máximo de tres dosis (Corbet A 1995), aunque el número de dosis también ha sido ampliamente discutido.

La esencia del tratamiento consiste en la instilación intratraqueal con una posición adecuada de cabeza y tórax.

#### 1.2.7.2.3. Complicaciones del surfactante.

La única complicación grave del tratamiento con surfactante es la aparición ocasional (<3%) de hemorragia pulmonar (Raju TN 1993); es más frecuente en los recién nacidos de menos peso y edad gestacional, y disminuye si se ha administrado corticoterapia prenatal. Esta complicación no siempre ocurre en el momento de la administración y puede acontecer horas más tarde (Pandit PB 1995). Otras complicaciones como la hipoxia, bradicardia e hipotensión pueden minimizarse con una administración más lenta y sin retirar la ventilación mecánica.

#### 1.2.7.3. Ventilación asistida.

El mantenimiento de una oxigenación arterial adecuada es uno de los principales objetivos del tratamiento del recién nacido con insuficiencia respiratoria. La administración de O<sub>2</sub> debe ser suficiente para mantener la presión arterial de O<sub>2</sub> entre 50 y 60 mmHg (evitando cifras más elevadas para disminuir el riesgo de lesión pulmonar y retinopatía de la prematuridad), con una saturación de oxígeno entre 88-93% (Johnston ED 2011) (Sola A 2008). El objetivo es mantener los niveles de PaCO<sub>2</sub> entre 45 y 60 mmHg, y para ello se utilizarán unos métodos u otros de ventilación.

##### 1.2.7.3.1. Presión positiva continua de la vía aérea (CPAP).

Se empieza lo antes posible tras el nacimiento, en pacientes con SDR leve que requieren una FiO<sub>2</sub> inferior a 40% para mantener una PaO<sub>2</sub> 50 y 60 mmHg, y cuya PaCO<sub>2</sub> es inferior a 55 mmHg. Varios estudios realizados muestran los beneficios de una CPAP precoz (F. N. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network 2010). Estos datos demuestran que en los pacientes que no precisan intubación la administración precoz de CPAP es una opción razonable (Morley CJ 2008). El éxito de esta terapia se puede beneficiar con el tratamiento precoz,

igualmente, de cafeína para aumentar el impulso respiratorio. La CPAP previene la aparición de atelectasias, reduciendo la lesión pulmonar, permite reducir la  $\text{PaO}_2$  y preserva las propiedades funcionales del surfactante. La presión inicialmente utilizada es de 5-7  $\text{cmH}_2\text{O}$ , utilizando un flujo que sea suficiente para evitar las reinhalaciones. Para descomprimir el aire deglutido se debe insertar un tubo nasogástrico.

En los prematuros extubados directamente a CPAP se ha comprobado que disminuye la incidencia de complicaciones como la apnea, la acidosis respiratoria o el aumento de oxígeno suplementario, así como la necesidad de reintubación (Davis PG 2003).

Actualmente existen nuevas modalidades de administración de presión continua en la vía aérea como la sincronizada (SNIPPV), la CPAP bifásica (que da pulsos de presión a una frecuencia determinada) o el sistema de alto flujo humidificado con cánulas nasales, pero todavía no hay datos objetivos de este tipo de sistemas.

#### 1.2.7.3.2. Ventilación mecánica convencional.

La decisión de administrar surfactante influye en la institución de ventilación mecánica (Honrubia D 2005). Una vez iniciada la ventilación mecánica se debe tener especial cuidado con el volutrauma y el barotrauma. Hay varias modalidades de ventilación mecánica pero la modalidad óptima todavía no está clara. Las indicaciones de iniciar la ventilación son una acidosis respiratoria con  $\text{PaCO}_2$  superior a 55-60 mmHg,  $\text{PaO}_2$  inferior 50 mmHg con una  $\text{FiO}_2$  superior a 50% o una apnea aguda.

Los ajustes iniciales serían: una presión inspiratoria máxima (PIP) 20-25  $\text{cmH}_2\text{O}$ , una presión tele-espiratoria positiva (PEEP) de 4-6  $\text{cmH}_2\text{O}$ , una frecuencia de 25-30 respiraciones por minuto, para conseguir un volumen tidal en torno 4-6 ml/kg (Lista G 2006).

#### 1.2.7.3.3. Ventilación mecánica de alta frecuencia.

La ventilación oscilatoria de alta frecuencia (VAFO) es una técnica que utiliza ventilación rápida con frecuencias elevadas moviendo pequeños volúmenes tidal (Yoder BA 2000). Se ha asociado a menos daño pulmonar ya que minimiza el barotrauma en animales de experimentación pero en los estudios realizados en prematuros no hay datos claros sobre la morbi-mortalidad (Cools F 2010) (Henderson-Smart DJ 2007). Normalmente se utiliza como técnica de rescate para mejorar la ventilación y oxigenación pulmonar.

#### 1.2.7.4. Medidas de soporte.

Las medidas de soporte generales del recién nacido prematuro están enfocadas a optimizar el sistema cardiorrespiratorio y metabólico. Asimismo, la necesidad de fluidos y la necesidad calórica son vitales para el metabolismo y crecimiento.

##### 1.2.7.4.1. Termorregulación.

La pérdida de calor generalizada en el prematuro es rápida debido a la gran superficie corporal y la incapacidad para producir suficiente calor. La hipotermia neonatal se ha asociado a aumento de morbi-mortalidad. Deben mantenerse en ambiente neutro para mantener una temperatura corporal entre 36°C y 37°C.

##### 1.2.7.4.2. Fluidos/nutrición.

El manejo de fluidos es complejo, ya que el riñón inmaduro tiene dificultades para concentrar la orina y las pérdidas insensibles son muy variables. El volumen de líquidos debe ajustarse para mantener un balance discretamente negativo (Bell EF 2008). El uso de diuréticos debe evitarse de inicio, debido al desajuste iónico que provocan (Stewart A 2011). La nutrición

debe iniciarse lo antes posible, casi siempre como nutrición parenteral, para administrar las necesidades energéticas y metabólicas.

#### 1.2.7.4.3. Cardiovascular.

La hipotensión sistémica ocurre con frecuencia. Se trata con vasopresores y expansiones intravasculares (éstas últimas con mucho cuidado) para mejorar la circulación sistémica. El DAP es también frecuente y debe ser tratado si puede contribuir al empeoramiento pulmonar.

### 1.2.8. DISPLASIA BRONCOPULMONAR.

#### 1.2.8.1. Introducción.

La displasia broncopulmonar (DBP) fue descrita originalmente hace 45 años por el equipo de Northway en un grupo de prematuros que desarrollaban una enfermedad pulmonar crónica tras ventilación mecánica prolongada, con características radiográficas similares (Northway WH Jr 1967). Actualmente con el uso de surfactante pulmonar, de corticoides prenatales, y la ventilación mecánica menos agresiva se ha disminuido la incidencia de DBP, aunque no se ha erradicado.

Se considera que los recién nacidos prematuros (Bancalari E 2006) presentan DBP:

- En los menores de 32 semanas de edad gestacional si a la semana 36 de edad gestacional corregida vemos que ha precisado tratamiento con  $\text{FiO}_2 > 21\%$  al menos durante 28 días.
- En los  $\geq$  a 32 semanas de edad gestacional, se evalúa entre los 28 y 56 días de vida, si ha precisado tratamiento con  $\text{FiO}_2 > 21\%$  al menos durante 28 días.



A su vez se divide la gravedad en:

- Leve: si respira aire ambiente en el momento del diagnóstico.
- Moderado: si precisa FiO2 menor a 30%.
- Severa: si precisa FiO2 mayor de 30% y/o CPAP o VM.

#### 1.2.8.2. Factores etiopatogénicos.

Se han descrito múltiples factores etiopatogénicos que contribuirían al desarrollo de la DBP, los más importantes son el volutrauma y la hiperoxia:

- Volutrauma/Barotrauma: se considera que el exceso de volumen corriente junto con la presión aumentada de la ventilación mecánica produce lesión pulmonar. Actualmente se utiliza la opción de volumen garantizado para reducir la sobredistensión pulmonar y por tanto el volutrauma, disminuyendo la incidencia de DBP (Van Kaam 2011) . Otro de los avances en este sentido ha sido la utilización de surfactante exógeno (Merrill JD 2003).
- Hiperoxia: en condiciones de hiperoxia se producen más radicales libres de oxígeno que alteran el equilibrio oxidativo en los recién nacidos ya que poseen el sistema antioxidante deficitario, sobretudo el RNPT (Chess PR 2006).  
La saturación de oxígeno óptima para el recién nacido pretérmino no está del todo definida, pero los últimos estudios indican que el objetivo debería ser una saturación de oxígeno entre 88 y 92% inicialmente (Askie LM 2003).
- Infección/Inflamación: los prematuros ventilados son más susceptibles a sufrir colonización e infección nosocomial. Estas aumentan los mediadores inflamatorios que se han asociado a una mayor incidencia de

DBP. La infección por *Ureaplasma urealyticum* se ha asociado al desarrollo de la DBP (Mabanta CG 2003).

- Edema pulmonar y persistencia de ductus arterioso: se ha asociado el exceso de fluidos intravenosos con aumento de edema pulmonar y complicación de la patología pulmonar (Oh W 2005), así como la persistencia del ductus arterioso.

### 1.2.8.3. Prevenir la displasia broncopulmonar.

Las distintas estrategias utilizadas para prevenir la DBP se basan en minimizar el daño pulmonar producido por los factores etiopatogénicos descritos anteriormente (Sweet DG 2010):

- Evitar el parto prematuro.
- Evitar la infección e inflamación perinatal.
- Administración de corticoides prenatales.
- Reanimación en la sala de partos con ventilación mecánica no invasiva para mejorar la oxigenación (Geary C 2008).
- Administración de surfactante exógeno cuando se precise.
- Diagnóstico y cierre precoz del ductus arterioso persistente sintomático.
- Restricción de fluidos en los pacientes con riesgo de desarrollar DBP.
- Ventilación mecánica con estrategias que disminuyan el barotrauma/volutrauma, con extubación precoz (Claire N 2007).
- Disminuir los escapes aéreos como neumotórax y enfisema intersticial.
- Nutrición adecuada, ya que la desnutrición interfiere en la defensa pulmonar afectando a la reparación pulmonar y el proceso de desarrollo (Wemhöner A 2011).

- Otros: se ha postulado la utilización de vitamina A por su poder antioxidante, así como otros agentes antioxidantes como la melatonina (Saugstad, Bronchopulmonary dysplasia, oxidative stress and antioxidants. 2003).

#### 1.2.8.4. Tratamiento.

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente. La ventilación mecánica debe utilizarse sólo cuando esté claramente indicada, optimizándose las estrategias ventilatorias (Ambalavanan N 2006), con una hipercapnia permisiva y evitando la hipocapnia. Se debe mantener una  $\text{PaO}_2$  suficiente para asegurar una adecuada oxigenación tisular y garantizar una adecuada nutrición con aportes calóricos entre 120-160 Kcal/kg/día limitando el volumen a 130-150 ml/kg/día (Biniwale MA 2006).

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la DBP son (Baveja R 2006):

- Medicación inhalada: broncodilatadores y corticoides inhalados, sin estudios que corroboren su eficacia en el momento actual (Shah SS 2007).
- Diuréticos: para reducir el edema pulmonar se utilizan tanto furosemida, como hidroclorotiazida y espironolactona. No recomendados de manera profiláctica ni como tratamiento en el momento actual (Brion LP 2002).
- Corticoides sistémicos: tienen un uso limitado, debido al riesgo neurológico asociado a su uso, por lo que no se recomiendan antes de los 21 días de vida (Greenough A 2012).
- Control de las infecciones, como profilaxis con anticuerpos monoclonales humanizados (Palivizumab) para el virus respiratorio sincitial (VRS).

- Cafeína: reduce la tasa de displasia broncopulmonar en los RNMBP (Schmidt B 2006).
- Antioxidantes y otros en estudio:
  - Vitamina A, C y E.
  - Melatonina.
  - Superóxido dismutasa.
  - N- Acetil cisteína.
  - Alopurinol.
  - Eritromicina.
  - Óxido Nítrico (Cole FS 2011).

#### 1.2.8.5. Seguimiento.

El seguimiento clínico debe ser también individualizado, ya que tiene complicaciones frecuentes (Bhandari A 2006) (Izquierdo Macián MI 2008) como:

- Infecciones: bronquiolitis VRS, sepsis.
- Hipertensión pulmonar- cor pulmonare.
- Trastornos hidroelectrolíticos.
- Reflujo gastroesofágico.
- Edema laríngeo, estenosis subglótica.
- Hipoacusia, retinopatía de la prematuridad.
- Alteración en el desarrollo neurológico
- Síndrome de muerte súbita.

### 1.3. GLÁNDULA PINEAL Y MELATONINA.

#### 1.3.1. INTRODUCCIÓN. HISTORIA DE LA GLÁNDULA PINEAL.

La melatonina es una molécula de al menos dos millones de años (Poeggeler B 1994) (Macías M 1999) que está presente en todos los animales y plantas en los que se ha buscado. Se postula que apareció para neutralizar el efecto dañino del oxígeno como productor de radicales libres, con potente efecto antioxidante.

La melatonina es la hormona principal de la glándula pineal. La glándula pineal se encuentra en la cara posterior del diencefalo (sobre el mesencéfalo entre los tubérculos bigéminos craneales) formando una depresión. A esta glándula también se la denomina epífisis o excrecencia superior en contraposición a la hipófisis o excrecencia inferior. Descansa en el espacio subaracnoideo y está recubierta de líquido cefalorraquídeo subaracnoideo. El peso medio de la pineal humana es de 130-140 g (Reiter, The pineal gland of the human 1982) con gran variación individual, suele aumentar con la edad hasta los 30-50 años cuando comienza a disminuir lentamente su peso. Su tamaño no guarda relación con el peso del cerebro ni con la raza (Martinez Soriano 1987).

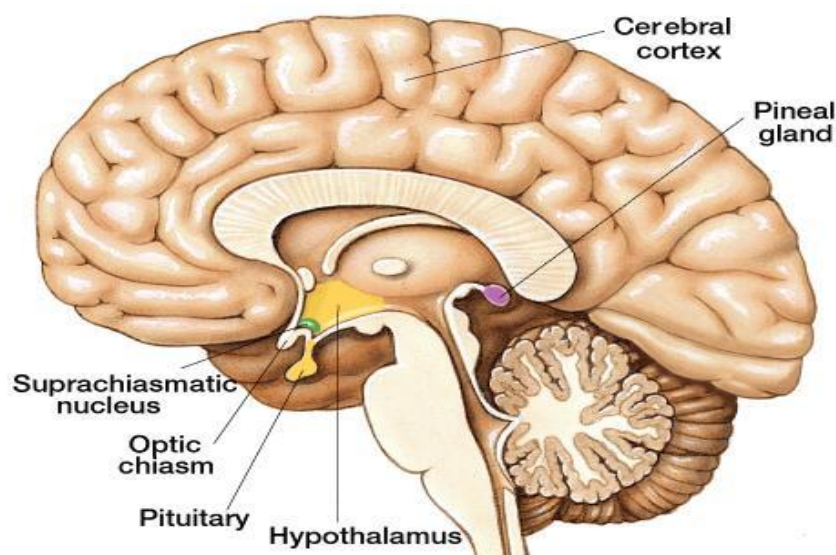


Figura 1.1. Anatomía de la glándula pineal (fuente: [biology.clc.uc.edu](http://biology.clc.uc.edu)).

La melatonina se describió por primera vez por McCord y Allen en 1917 (McCord CP 1917) y fue aislada por el equipo de Lerner en 1958 (Lerner AB 1958). Lerner descubrió tras sus experimentos con la piel de la rana y el vitíligo, que la molécula segregada por la glándula pineal, la melatonina, aclaraba la piel de la rana.

Durante el siglo XX se fueron conociendo en profundidad las funciones de la glándula pineal como el control de la importante fase luz-oscuridad (Fiske VM 1960) y los efectos en la reproducción de los mamíferos (Wurtman RJ 1961). Finalmente, en 1975, se descubrió que en el ser humano, al igual que otros mamíferos, la melatonina tiene un ritmo circadiano con aumento de sus niveles hasta 10 veces más durante la noche (Lynch HJ 1975). Se han realizado posteriormente muchos estudios para el mayor conocimiento de la glándula pineal y sus funciones.

### 1.3.2. SÍNTESIS Y REGULACIÓN DE LA MELATONINA.

La melatonina o 5-metoxi-N-acetil-triptamina es una indolamina sintetizada en casi todos los tejidos del ser humano, aunque mayoritariamente en la glándula pineal.

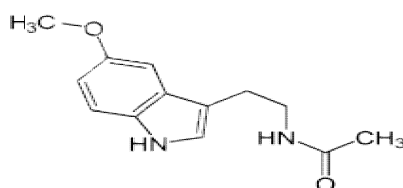


Figura 1.2. Estructura química de la melatonina (Tan DX 2002).

Se sintetiza a partir de triptófano, un aminoácido esencial, que entra en el pinealocito desde los capilares sanguíneos a través de un transporte activo. Sufrir inicialmente una hidroxilación en posición 5 por acción de la triptófano-5-hidroxilasa, convirtiéndose en 5-hidroxitriptófano. Se ha descrito una pequeña

variación circadiana de la actividad de la triptófano-5-hidroxilasa ligeramente mayor durante la noche (Wurtman, Shein and Larin 1971).

Posteriormente, el 5-hidroxitriptófano se descarboxila mediante la L-triptófano descarboxilasa para formar 5-hidroxitriptamina o serotonina (un neurotransmisor importante en el sistema nervioso central). La L-triptófano descarboxilasa está regulada por la iluminación ambiental a través de fibras simpáticas (Snyder SH 1964).

La serotonina tiene dos vías principales de metabolización en la glándula pineal: puede desaminarse por la acción de la monoamino-oxidasa (MAO) o convertirse en melatonina por la acción de dos enzimas que actúan sucesivamente. Primero actúa la N-acetil transferasa (NAT) que tiene un marcado ritmo circadiano y convierte la serotonina en N-acetil-5-hidroxi-triptamina o N-acetil-serotonina. A continuación actúa la enzima hidroxindol-O-metil transferasa (HIOMT) que la convierte en N-acetil-5-metoxi-triptamina o melatonina.

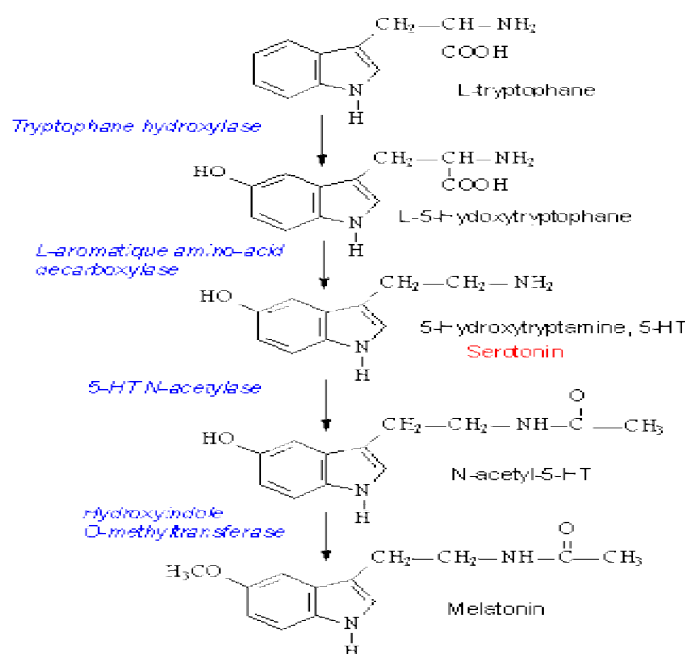
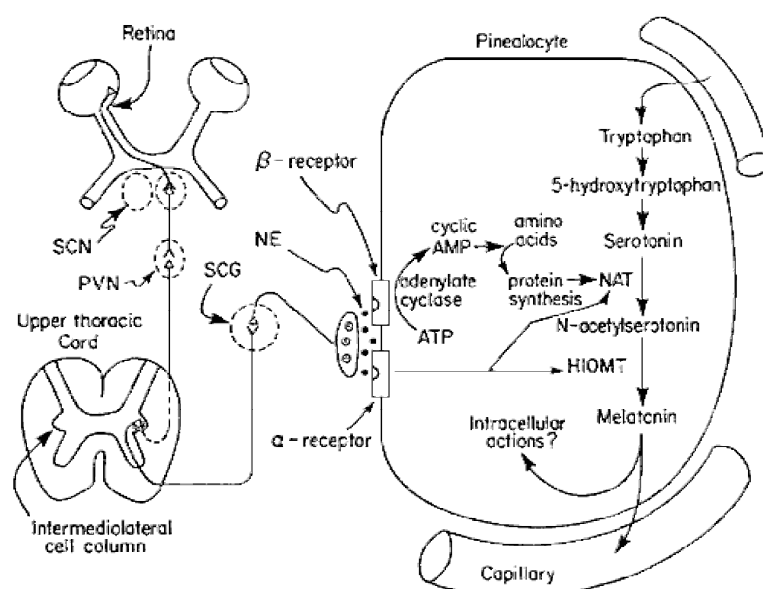


Figura 1.3. Síntesis de la melatonina a partir de triptófano (T. D.-B. Reiter RJ 2010).

La vía de regulación de la síntesis de melatonina comienza en la retina y continúa a través de los axones de las células ganglionares (T. M. Lewy AJ 1980) (W. T. Lewy AJ 1980); estas fibras se separan del tracto óptico principal para dirigirse al núcleo supraquiasmático. El núcleo supraquiasmático proyecta al núcleo paraventricular del hipotálamo, desde donde se dirige a las terminaciones pregangliónicas que alcanzan el ganglio cervical superior (Cardinali DP, Melatonin. A mammalian pineal hormone 1981) (Cardinali DP, Melatonin. A pineal modulatory signal affecting pituitary function. 1981). Finalmente, las fibras postganglionares se introducen en el parénquima pineal y llegan a los pinealocitos.



**Figura 1.4. Regulación de la síntesis de melatonina (Reiter, Pineal melatonin:cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. 1991).**

Durante el día, el estímulo de la luz mantiene hiperpolarizados a los fotorreceptores. En ausencia de este estímulo lumínico, los fotorreceptores generan una reacción bioquímica intracelular que se traduce en un aumento de expresión y actividad de la NAT, con consecuente elevación de las concentraciones de N-acetilserotonina y melatonina (Hardeland R 1993). Se ha visto que la actividad de la



NAT se puede ver influenciada por diversos factores como el estrés y algunos fármacos.

La producción de melatonina también responde en menor medida a estímulos hormonales procedentes de tejidos periféricos (regulación hormonal).

La estructura de la melatonina es bastante liposoluble, por lo que atraviesa fácilmente por difusión simple la bicapa de la membrana del pinealocito. De este modo, la síntesis de melatonina en la glándula pineal eleva rápidamente sus niveles en plasma y en todos los compartimentos del organismo (Reiter, Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. 1991). La melatonina es transportada en plasma en parte unida a la albúmina (70%) y en parte en forma libre (30%), y su vida media oscila entre 20-40 minutos (V. K. Illnerová H 1979). Los niveles plasmáticos de melatonina, como hemos visto antes, dependen de la duración del ciclo luz/oscuridad siguiendo un ritmo circadiano: concentraciones altas durante la noche y basales durante el día (Menéndez-Peláez A 1987) (Pang SF 1980).

El ritmo circadiano de la melatonina está influido por la edad. En los recién nacidos y hasta los 3 meses de vida se producen cantidades más elevadas que en la época adulta pero sin ritmo circadiano. Al final del primer año de vida es cuando se aprecia el ritmo circadiano, alcanzando las mayores concentraciones por la noche (E. B. Waldhauser F 1993), con un pico máximo entre las 2 y las 6 de la mañana. En la pubertad disminuyen los niveles, sobre todo los valores nocturnos. La secreción de melatonina se mantiene hasta los 45-65 años edad en la que comienza a decaer hasta igualarse los niveles nocturnos y diurnos (Reiter, Oxygen radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin 1995).

La acción de la melatonina puede ser o no a través de receptores. Los receptores de la melatonina pueden ser intracelulares, nucleares o de membrana. La melatonina puede interactuar con los receptores intracelulares, ya que al ser lipófila atraviesa fácilmente las membranas biológicas y puede actuar como sistema protector del núcleo (Muñoz-Hoyos, y otros 2002). Como receptores de membrana se distinguen dos tipos:

- $ML_1$  de alta afinidad, que a su vez se pueden dividir en:
  - a.  $ML_{1a}$  (localizados en la pars tuberalis de la hipófisis y en el núcleo supraquiasmático) implicados en la regulación de los ritmos circadianos y la reproducción.
  - b.  $ML_{1b}$  (localizados en la retina y cerebro) implicados en la regulación de la función retiniana.
- $ML_2$  de baja afinidad: no poseen distribución específica.

### 1.3.3. ACCIONES DE LA MELATONINA.

Aunque la función más conocida de la melatonina secretada por la glándula pineal es la transmisión de la información lumínica al sistema neuroendocrino, que regula numerosos ciclos biológicos, la melatonina tiene una gran versatilidad funcional como veremos más adelante: función neuroendocrino-reproductora, estrés, envejecimiento, crecimiento tumoral y antioxidante entre otros.

#### 1.3.3.1. Ritmos circadianos.

La función más conocida de la melatonina es su papel como regulador de los ciclos biológicos, a través de la codificación de la señal luminosa. Es un sincronizador interno de los más importantes y parece ser nuestro “reloj biológico” (Reiter, Melatonin: clinical relevance. 2003). En este sentido, la melatonina parece estar implicada en fenómenos como la sincronización circadiana, la inducción del sueño, la regulación de la temperatura corporal,

la regulación del sistema inmunitario, etc. De hecho su utilización actual más conocida, de la que hablaré más adelante, es como inductor del sueño en trastornos del sueño. También está involucrada en enfermedades que presentan ritmo estacional, como el trastorno afectivo estacional (Quera Salva MA 2011), o en la reproducción estacional: la señal lumínica permite sincronizar la reproducción con la época del año más adecuado para la supervivencia de las crías (ver desarrollo puberal).

### 1.3.3.2. Desarrollo puberal.

Desde 1969 se conoce el aspecto endocrino de la glándula pineal (F. F. Reiter RJ 1969). También se ha visto que en los animales de reproducción estacional la melatonina juega un papel antigonadal importante, ya que la pinealectomía quirúrgica o funcional (con exposición lumínica continua) conlleva a que el animal ovule, mientras que la administración de melatonina o la oscuridad continua provocan una regresión gonadal (Bartness TJ 1993).

En la pubertad del ser humano se ha propuesto que la melatonina es la hormona que a elevadas concentraciones mantiene inhibido el generador hipotalámico de pulsos de GnRH (Silman 1991). Su descenso brusco en el periodo prepuberal junto con el descenso mantenido posterior facilitaría la aparición de la pubertad (B. P. Waldhauser F 1991) (Argente J 1990).

En un estudio reciente realizado en Brasil, se estudiaron los niveles de (6-sulfatoximelatonina) metabolito de melatonina en la orina en 99 niñas de la misma edad y se dividieron según el desarrollo sexual. Mostraron que el grupo de pacientes sin desarrollo puberal tenía niveles más elevados de melatonina en comparación al grupo de pubertad precoz (Holanda FS 2011).

### 1.3.3.3. Crecimiento tumoral.

En las últimas décadas se están realizando numerosos estudios para aclarar el papel oncostático de la melatonina: desde pinealectomía hasta administración de melatonina “in vivo” e “in vitro”. El mecanismo por el cual la melatonina tendría un efecto inhibitorio en el crecimiento tumoral no está claro. Se formulan las siguientes hipótesis: o bien por un efecto celular directo o bien por un efecto antioxidante que protege del estrés oxidativo (acción inmunomoduladora sobre la actividad tumoral) (Panzer A 1997) (Anisimov VN 2006).

También hay diversos estudios sobre la administración de melatonina como coadyuvante a la quimioterapia y/o radioterapia con datos esperanzadores, aunque todavía sin datos suficientemente fiables (Bartsch C 2002) (Cutando A 2012) (M. M.-G. Sánchez-Barceló EJ 2012).

### 1.3.3.4. Envejecimiento.

Como hemos visto, en el ser humano los niveles de melatonina en plasma comienzan su descenso a partir de los 25-35 años y a la edad de 40-60 años se tienen unos niveles que son un 35-50% de los presentes en individuos jóvenes. Lo más interesante es la disminución del pico nocturno (Magri F 2004) y la capacidad de sincronización de los ritmos circadianos, generando alteraciones funcionales, conductuales y de adaptación, que constituyen signos del envejecimiento (Acuña-Castroviejo D 2004).

Los experimentos que se han llevado a cabo con el fin de determinar el efecto de la administración de melatonina sobre la longevidad no han dado resultados concluyentes (T. D.-B. Reiter RJ 2002), aunque se especula que uno de los factores por lo que los individuos más mayores presentan un mayor daño oxidativo podría ser la disminución de la producción de melatonina inducida por la edad.

### 1.3.3.5. Sistema inmunológico.

En 1988 Maestroni demostró cómo la pinealectomía, en animales de experimentación, reducía el tamaño del timo (Maestroni M 1988). Posteriormente, en el año 1992, el equipo de Caroleo experimentó en ratones y demostró que la producción de anticuerpos se duplicaba si se administraba conjuntamente melatonina (Caroleo MC 1992).

En 1995, de nuevo el grupo de Maestroni demuestra que la melatonina produce una elevación de los niveles de IgA secretora de los linfocitos T helper (Ben-Nathan D 1995). Asimismo, en el año 2001 en Granada, se estudió cómo la inmunoterapia en los niños con alergia al olivo produce un descenso de la melatonina en sangre y al finalizar la inmunoterapia las relaciones existentes entre melatonina y beta-endorfinas desaparecen (Giron-Caro F 2001).

### 1.3.3.6. Epilepsia.

Los primeros trabajos acerca de la participación de la glándula pineal en el control de la hiperexcitabilidad neuronal datan de comienzos de la década de los setenta, cuando de nuevo Reiter demostró que las convulsiones por pinealectomía en animales de experimentación eran inhibidas por extractos pineales y/o administración de melatonina (M. W. Reiter RJ 1972). Desde entonces han sido numerosas las aportaciones, fundamentalmente en el campo experimental (Banach M 2011).

En un estudio reciente, del 2012, Goldberg-Stern y su equipo administraron o melatonina o placebo a diez pacientes con epilepsia intratable (pacientes entre 9 y 32 años) durante 3 semanas. Descubrieron un descenso en el número de convulsiones diurnas en aquellos pacientes que habían tomado melatonina (Goldberg-Stern H 2012).

#### 1.3.3.7. Piel.

Hay poca documentación sobre los efectos de la melatonina en la piel. Se ha investigado la aplicación tópica de melatonina y se ha visto que tiene un efecto supresor del eritema inducido por radiaciones UV en humanos. Este efecto depende del momento de aplicación (Bangha E 1997) (S. A. Fischer TW 2008). Algún ensayo parece indicar que juega un papel en la etiología del eccema atópico, psoriasis, melanoma maligno y alopecia difusa (B. G. Fischer TW 2004).

#### 1.3.3.8. Infecciones.

Se ha medido la melatonina en los pacientes con enfermedades graves para buscar una posible correlación entre melatonina y shock séptico (Y. D. Bagci S 2011) (Mundigler G 2002). La melatonina se presenta eficaz combatiendo algunas infecciones virales y bacterianas, en animales de experimentación, debido a su acción antioxidante e inmunomoduladora, regulando la duplicación bacteriana entre otros (Srinivasan V 2012). Se ha utilizado en recién nacidos sépticos, como veremos en el capítulo de melatonina en neonatología.

#### 1.3.4. MELATONINA Y ESTRÉS OXIDATIVO.

Las especies reactivas derivadas del oxígeno (ERO) se están produciendo continuamente con el metabolismo aeróbico y están presentes en procesos tales como la transformación, regulación o degradación (Bonnefont-Rousselot D 2010). La concentración de ERO está controlada de manera estricta por antioxidantes, para protegernos frente a los efectos negativos de las ERO. Hay distintos tipos de ERO, se incluye entre ellos: radicales libres de oxígeno ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radical hidroxilo (OH) y el mismo oxígeno ( $O_2$ ). Las especies reactivas derivadas del nitrógeno (ERN) están también involucradas en el daño celular ya que reacciona con el  $O_2$  formando peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), un potente oxidante.

Las ERO a bajas concentraciones juegan un papel importante como segundos mensajeros para regular la apoptosis, activar la transcripción de factores del sistema inmune, o activar genes que codifican las enzimas antioxidantes (Owuor ED 2002). Por tanto, el papel del estrés oxidativo es crucial para modular las funciones celulares. El desequilibrio entre la producción de ERO y los antioxidantes se ha descrito como un estado de estrés oxidativo (Betteridge DJ 2000) produciendo diversos estados patológicos como enfermedades cardiovasculares, neurológicas, cáncer, envejecimiento (Harman 1956).

El sistema de defensa antioxidante ayuda al organismo a luchar contra los excesos de ERO. Los antioxidantes se pueden dividir en:

- Proteínas no enzimáticas: transferrina, ferritina y ceruloplasmina, entre otros.
- Enzimas: superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa, entre otros.
- Otras moléculas no enzimáticas: glutatión, vitamina E, vitamina A, vitamina C, carotenoides, flavonoides, melatonina.
- Elementos de trazas: cobre, zinc, selenio, entre otros.

Respecto al papel de la melatonina como antioxidante se han descrito propiedades tanto directas como indirectas:

- Propiedades directas: se han demostrado propiedades directas tanto *in vitro* como *in vivo*, con una reducción directa de los radicales libres y la activación de las enzimas reparadoras de DNA (Tan D 1994). Al ser una molécula lipofílica e hidrófila puede atravesar membranas celulares, lo que le confiere una ventaja con respecto a otros antioxidantes cuya acción es dependiente de su solubilidad.
- Propiedades indirectas: apoya las funciones de superóxido dismutasa (SOD) y de glutatión peroxidasa (GSH-Px) (Rodríguez C 2004). Estimula la producción de glutatión en las células lo que promueve la actividad de glutatión reductasa (T. D.-B. Reiter RJ 2002).

Los niños están expuestos en muchas ocasiones a altas concentraciones de oxígeno, tienen disminuidos los sistemas de defensa antioxidante y producen abundantes radicales hidroxilos tóxicos (A. S. Gitto E 2011). El estrés oxidativo contribuye a patologías como la “enfermedad por radicales de oxígeno en neonatología” acuñado por Saugstad en el 2005 (Saugstad, Oxidative stress in the newborn- A 30 year perspective. 2005). Esta idea lo que quiere exponer es que el estrés oxidativo afecta a varios órganos, en ocasiones simultáneamente, facilitando enfermedades como la displasia broncopulmonar, la retinopatía de la prematuridad y la enterocolitis necrotizante en el recién nacido, o pudiendo ser distintas manifestaciones de una misma enfermedad producida por un exceso de radicales libres de oxígeno (A. S. Gitto E 2011). El grado de inmadurez del recién nacido es el factor determinante en la velocidad de producción de radicales libres, observándose en los prematuros un elevado grado de radicales libres durante la primera semana de vida con respecto a los recién nacidos a término (Varsila E 1994).

En 2012, el equipo de Marseglia en Italia estudió los niveles de melatonina séricos en 16 pacientes pediátricos críticamente enfermos y midió el posible efecto



de la luz en el ritmo circadiano. Observaron que el ritmo circadiano de la melatonina en estos pacientes estaba interrumpido pero los niveles de melatonina estaban en general más elevados que en los niños sanos de la misma edad, probablemente por el estrés oxidativo elevado en los pacientes enfermos (Marseglia L 2012).

### 1.3.5. MELATONINA Y SU USO EN PEDIATRÍA (TRAS EL PERIODO NEONATAL).

El papel de la melatonina en pediatría se empezó a estudiar en el año 1994, con su uso aplicado a los trastornos del sueño. Anteriormente, en adultos, la melatonina se había usado como tratamiento del insomnio, del jet lag y de otros trastornos del sueño (James SP 1987). Actualmente, el uso de la melatonina en pediatría se basa fundamentalmente en las alteraciones del sueño y las enfermedades neurológicas relacionadas, así como inductor anestésico (A. S. Gitto E 2011) (M. M. Sánchez-Barceló EJ 2011). El uso de la melatonina en neonatología se estudiará en un capítulo aparte (1.4.).

#### 1.3.5.1. Trastornos del sueño.

Los trastornos del sueño son frecuentes en la edad pediátrica, siendo motivo de consulta habitual en atención primaria. Aunque la introducción del uso de la melatonina en el tratamiento de estos trastornos fue en el año 1994 por el grupo de Jan (E. H. Jan JE 1994), en la actualidad hay muchos estudios sobre su uso pero pocos a largo plazo sobre su seguridad. El equipo de Jan ha realizado varios ensayos en las últimas dos décadas en relación al uso de la melatonina en niños con alteraciones neurológicas y alteraciones del sueño (F. R. Jan JE 1999) (F. R. Jan JE 2004).

La hipótesis de acción se basa en el aumento de los niveles endógenos de melatonina durante el sueño y la disminución de la temperatura corporal (Cagnacci A 1992). La melatonina actúa como agente cronobiológico estabilizando y reforzando los ritmos biológicos (ritmo vigilia-sueño,

temperatura corporal, etc.) más que como hipnótico y no altera el tiempo total de sueño (Pin-Arboledas G 2011). En sujetos normales se produce un aumento significativo de la latencia REM comparada con placebo y disminuye la latencia de inicio de sueño en los pacientes con síndrome de retraso de fase.

Si nos basamos en los ensayos clínicos publicados en niños, la melatonina debe administrarse a la misma hora (entre 30 y 60 minutos antes de la hora habitual de dormir). La dosis recomendada varía de 0,5-10 mg al día, aunque actualmente se ha individualizado 1-3 mg en los niños (se podría aumentar o disminuir según la respuesta sobre todo en los niños con trastornos neurológicos que precisan de dosis más elevadas) (Dodge NN 2001).

La melatonina exógena es bien tolerada: se metaboliza rápidamente, en su mayor parte en el hígado, y se excreta por la orina. Los efectos secundarios encontrados han sido pocos y poco significativos, como cefalea, náusea, mareo y somnolencia (W. M. Jan JE 2007). El efecto secundario más grave publicado es la aparición de episodios paroxísticos en pacientes neurológicos tratados con melatonina (Sheldon 1998). Estos efectos secundarios no varían con la dosis, la presencia de alteraciones del sueño, la duración del tratamiento, sexo, edad, o la medicación concurrente. Actualmente existen estudios de seguridad en niños a corto plazo con seguimiento de hasta 2 años en niños mayores de 3 años, pero no hay estudios a largo plazo (Shamseer L 2009).

#### 1.3.5.2. Epilepsia.

En 1999, el equipo de Fauteck, estudió el tratamiento con melatonina en niños con epilepsia y obtuvo una disminución del número de episodios paroxísticos en los mismos si se trataban con una dosis de melatonina por la tarde (Fauteck J 1999). Aún así no se utiliza como terapia sola, sino

combinada con otros antiepilépticos convencionales o como terapia de rescate en epilepsias de mal control (Brigo F 2012).

#### 1.3.5.3. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

Este trastorno se acompaña generalmente de alteraciones del sueño que agravan la sintomatología. Se ha visto cómo mejora la calidad del sueño sin efectos secundarios relevantes que agraven el trastorno (Weiss MD 2010).

#### 1.3.5.4. Espectro autista.

Los pacientes con espectro autista muestran ausencia de incremento nocturno de melatonina (Melke J 2008). Se desconoce si el uso de la melatonina antes de los 3 años puede ser beneficioso. Se han realizado varios ensayos clínicos en niños con espectro autista y su tratamiento en las alteraciones del sueño con resultados satisfactorios (Wasdell MB 2008).

#### 1.3.5.5. Síndrome de muerte súbita del lactante.

Se ha propuesto en diversos estudios que los lactantes que presentan un episodio aparentemente letal (ALTE) tendrían disminuida la producción de melatonina y se especula que podría ser por el retraso del crecimiento de la glándula pineal o la disfunción de su innervación simpática. El equipo de Silvan en el año 2000 realizó un estudio en 45 niños que habían presentado un ALTE comparado con un grupo control: midieron el metabolito de la melatonina en orina (6aSMT) y descubrieron una disminución significativa de producción de melatonina en los pacientes con ALTE (Sivan Y, Low melatonin production in infants with a life-threatening event. 2000).

#### 1.3.5.6. Anestesia.

La melatonina tiene efecto sedativo, ansiolítico, anti-inflamatorio e hipnótico, por lo que podría ser utilizado como inductor anestésico o como analgésico post-cirugía (Özcengiz D 2011). Además se ha utilizado como sedación para pruebas no cruentas como la realización de resonancia magnética o audiometrías (Sury MR 2006), con muy buena aceptación.

#### 1.3.5.7. Otros.

Los niveles de melatonina se han relacionado con en el síndrome de Smith-Mageni (Smith AC 1998), en el síndrome de Rett (Guénolé F 2011), en la distrofia muscular de Duchene (Chahbouni M 2010), entre otros.

## 1.4. MELATONINA EN NEONATOLOGÍA.

### 1.4.1. INTRODUCCIÓN.

Durante el embarazo el feto recibe melatonina de su madre (Okatani Y 1998) ya que la placenta permite el paso de la melatonina al feto e induce los ritmos circadianos fetales (Breen S 1996). Tras el parto puede haber un periodo largo con escasa producción de melatonina, principalmente en el recién nacido prematuro, por la inmadurez de la secreción de la glándula pineal (Kivela A 1990).

### 1.4.2. MELATONINA EN EL EMBARAZO Y EN EL PARTO.

La melatonina es importante durante el embarazo y el parto. Los niveles plasmáticos de melatonina en plasma durante el embarazo están aumentados y tienen su pico máximo llegando al momento del término. Tras el parto, los niveles de melatonina en la madre vuelven a su estado basal en pocos días (Tamura H 2008). La placenta tiene receptores de melatonina y ésta atraviesa la placenta y la barrera hemato-encefálica cerebral del feto fácilmente.

En la transición de la vida fetal a la neonatal se producen cambios fisiológicos complejos. Entre estos cambios cabe destacar la oxigenación: en el momento del parto el feto pasa de un ambiente intrauterino hipóxico (presentando una  $\text{PaO}_2$  20-25 mmHg) a un ambiente extrauterino hiperóxico (hasta  $\text{PaO}_2$  100 mmHg), aumentando de esta manera el estrés oxidativo (Shoji H 2007). Se ha investigado la relación entre el estado oxidativo de la madre y del niño en el momento del nacimiento: el equipo de Argüelles midió marcadores oxidativos en el recién nacido y en la madre al nacimiento y objetivó que a mayor estrés oxidativo en la madre, existe también un mayor estrés oxidativo en sangre de cordón (Argüelles S 2006). En este estudio también se obtuvo un aumento de los parámetros oxidativos en aquellas madres fumadoras, así como en sus hijos.

Hasta el momento no se ha establecido una clara diferencia en el grado de estrés oxidativo fetal entre nacer tras un parto vaginal eutócico o nacer mediante cesárea (Fogel I 2005). No obstante, sí se ha visto aumento de parámetros oxidativos en las cesáreas de carácter urgente (Laurie S 2007). Aún así, en un estudio reciente, Bagci y su equipo demostraron que los niveles de melatonina en sangre de cordón estaban elevados en los partos eutócicos, en comparación con los nacimientos mediante cesárea, sin diferencias horarias (B. A. Bagci S 2012).

#### 1.4.3. MELATONINA EN LA LACTANCIA MATERNA.

En relación a la lactancia materna y los niveles de melatonina, se ha comprobado que existe un ritmo circadiano de la misma (Arslanoglu S 2011). El primer ensayo publicado con niveles de melatonina en leche materna fue en 1993, en el cual se obtuvieron muestras de leche materna y sangre en diez pacientes, cuatro días tras el parto, en distintos momentos del día y de la noche. Objetivaron la presencia durante la noche de melatonina en leche materna (entre 99 +/-26 pmol/L) y en sangre mientras que durante el día fue indetectable (B. M. Illnerová H 1993). El equipo de Cubero, en el año 2005, midió niveles de 6aSMT en orina en lactantes de 4 meses, lactados al pecho, y objetivó un pico de secreción a las 6 am que se correlacionaba con el aumento de triptófano en la leche materna a las 3 am. Del mismo modo, observaron una mejoría en la eficacia del sueño en los niños lactados al pecho en comparación con los que recibieron lactancia artificial (Cubero J 2005). Otro estudio publicado en el 2007 (Kimata 2007) describía un aumento en la secreción de melatonina en la leche materna tras la risa, y su posible relación con la dermatitis atópica.

Se ha relacionado la melatonina con los cólicos del lactante: se estudiaron en cinco mujeres los niveles de melatonina en leche materna durante 24 horas y se observó un pico a las 2 am y niveles indetectables durante el día, siendo indetectable en las fórmulas adaptadas estudiadas. Analizaron también, mediante un cuestionario, la prevalencia de los cólicos y la calidad del sueño, y el 56% de

madres con lactancia materna refirieron irritabilidad nocturna frente al 72,5% del grupo de fórmula adaptada (Cohen Engler A 2012).

#### 1.4.4. NIVELES DE MELATONINA EN RECIÉN NACIDOS.

El primer estudio publicado sobre niveles de melatonina en neonatos y embarazadas fue realizado en 1990, en Finlandia. En este ensayo se contrastaron niveles de melatonina en madres y en neonatos, tanto por la mañana como por la noche, así como niveles de su metabolito 6aSMT en orina. En la primera semana de vida no se objetivó ritmo circadiano de los mismos, probablemente por inmadurez neonatal. La secreción de melatonina fue inferior que en la etapa adulta, pero mostraron que la glándula pineal del neonato es capaz de producir melatonina (Kivela A 1990).

A continuación se han analizado las diferencias en los niveles plasmáticos de melatonina en sangre de cordón umbilical según el momento del día del nacimiento (R.-C. T.-C. Muñoz Hoyos A 1992), objetivando una ausencia de niveles circadianos de la misma en el periodo neonatal precoz (J. A. Muñoz Hoyos A 1993). Esto corrobora los estudios anteriores.

Commentz, en 1996, encontró una correlación negativa entre el aumento de la edad gestacional y los niveles de melatonina y 6aSMT. Llegó a la conclusión de que la glándula pineal del feto tiene una capacidad limitada de síntesis de melatonina en la semana 26 de gestación, con disminución de los valores cuando se acerca el momento del nacimiento (Commentz JC 1996). Esta escasa producción de melatonina se produce hasta los 2-4 meses de vida. En los prematuros esta deficiencia se prolonga aún más (S. G. Kennaway DJ 1992), hasta los 7- 8 meses de vida.

Recientemente, se ha propuesto medir los niveles de melatonina en saliva de los recién nacidos y ver su correlación con los niveles sanguíneos, como se había visto anteriormente en adultos (Vakkuri 1985). De este modo, se estudiaron los

niveles de melatonina en 95 neonatos, tanto en saliva como en sangre, y se diferenció en el momento del día en que se obtuvieron las muestras. El equipo de Bagci concluyó que la relación de niveles de melatonina en sangre y en saliva se correlacionaban de manera estadísticamente significativa, y que en el neonato no existe un ritmo circadiano de secreción de melatonina (M. A. Bagci S 2010).

Durante el primer trimestre de vida, en el crecimiento intrauterino retardado, se ha observado una disminución de la secreción de melatonina, midiendo el metabolito de melatonina en orina 6aSMT (F. D. Kennaway DJ 2001), en un estudio realizado en adultos.

Silvan y su equipo publicaron un ensayo realizado con lactantes que presentaron un episodio aparentemente letal (ALTE) y su grupo control. Demostraron que los niveles diurnos de 6aSMT de los lactantes que presentaron un ALTE eran menores en el total del día, pero con picos nocturnos de secreción similares. Siguieron la evolución durante 6-8 semanas y descubrieron que la excreción de 6aSMT aumentaba en todos los pacientes que habían sufrido un ALTE. Esto sugiere un retraso en la producción puntual, pero sin deficiencia permanente (Sivan Y, Low melatonin production in infants with a life-threatening event. 2000).

En el año 2007, en Granada, el equipo de Muñoz Hoyos estudió a 35 recién nacidos que ingresaron en la Unidad Neonatal por distrés respiratorio y les midió los niveles séricos de melatonina el 1º, 3º y 7º día de vida. Observaron que los neonatos de bajo peso presentaban niveles más altos de melatonina la primera semana de vida postulando que estos niveles altos protegían de los radicales libres de oxígeno en el neonato (B. P.-N. Muñoz Hoyos A 2007).

#### 1.4.5. TRATAMIENTO CON MELATONINA EN RECIÉN NACIDOS.

Como hemos visto hasta el momento, la melatonina es una hormona con función antioxidante, entre otras muchas funciones, por lo que puede ofrecer protección ante diversas patologías en la que los radicales libres de oxígeno juegan



un papel importante. En base a esto se han realizado tratamientos cortos con melatonina, a dosis farmacológicas, en el prematuro y en el recién nacido a término sin observarse efectos secundarios a corto plazo. Estos estudios se basan en administrar melatonina a los neonatos que presentan patología neonatal relacionada con estrés oxidativo y medir diferentes parámetros de oxidación.

Otros ensayos anteriores, realizados en animales de experimentación, con administración de melatonina, corroborarían la experimentación en neonatos. En ellos se ha visto cómo la melatonina endógena y exógena ofrecen protección contra una variedad de insultos tales como la hipertermia (Matsuzuka T 2005), la isquemia cerebral (Carlioni S 2008) (Signorini C 2009) (Kaur C 2010), la lipopolisacaridosis (Chen YH 2006), el estrés agudo (Saito S 2005), la oclusión del cordón umbilical (Welin AK 2007) y la leucomalacia periventricular (Husson I 2002) entre otros. Cuando en estos animales (embarazadas y fetos), se indujo una deficiencia de melatonina por pinealectomía o exposición constante a la luz, el daño neurológico producido fue menos marcado en los animales cuya deficiencia fue corregida con melatonina exógena (W. M. Jan JE 2007).

Todos los estudios que he encontrado en cuanto a tratamiento con recién nacidos se han publicado en la Universidad de Mesina, Italia, por el equipo de Gitto, que son pioneros en este campo. Los estudios son realizados en general en pocos pacientes, por lo que los datos no son concluyentes.

#### 1.4.5.1. Sepsis neonatal.

El primer tratamiento con melatonina en recién nacidos se publicó en 2001 (K. M. Gitto E 2001). El estudio se realizó en 20 recién nacidos sépticos y otros 10 RN no sépticos, aleatorizándose en los sépticos la administración de melatonina a dosis elevadas: se administraron 20 mg de melatonina en dos dosis, a 10 pacientes. Se midieron antes del tratamiento, a la hora y 4 horas del mismo, productos de la peroxidación lipídica (malondialdehído, MDA, y 4-

hidroxilalkenal) observándose un aumento de los mismos en los recién nacidos sépticos y una disminución significativa en los neonatos tratados con melatonina. La melatonina mejoró la evolución de la sepsis en cuanto a parámetros de infección se refiere, aunque con pocos pacientes, por lo que no fue estadísticamente significativo.

#### 1.4.5.2. Asfixia neonatal.

Ese mismo año, siempre el mismo equipo, publicó un estudio realizado en 20 neonatos asfícticos, que se aleatorizaron a recibir o no tratamiento con melatonina (recibieron 80 mg en total, 10 mg por dosis cada 2 h). Se recogieron muestras antes del tratamiento y a las 12 y 24 horas del mismo. Como resultado encontraron un descenso de MDA, producto de la peroxidación lipídica y de nitrito/nitrato en aquellos pacientes tratados tanto a las 12h y como a las 24h, en comparación con los no tratados. Estos resultados se atribuyen a la capacidad antioxidante de la melatonina (Fulia F 2001).

Ya se está postulando en este campo que la combinación de la hipotermia moderada, que es la única terapia demostrada para la asfixia neonatal, junto con medidas farmacológicas, entre ellas la administración precoz de melatonina, podría ser el próximo paso para luchar contra el daño cerebral de la misma (Fan X 2010).

#### 1.4.5.3. Patología respiratoria.

Aunque la hiperoxia es inicialmente el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio en los neonatos, esto lleva inevitablemente a un exceso de ERO en el sistema respiratorio, con descenso por consumo de los antioxidantes.

Hay publicados diversos estudios en el mismo centro:

- En el 2004 estudiaron a 120 recién nacidos con distrés respiratorio inmediato grado III y grado IV. Se administró o bien melatonina (a 60 recién nacidos) o bien placebo (a otros 60 recién nacidos) y se recogieron muestras previo al tratamiento, a las 24h, 72h y a los 7 días para medir citoquinas proinflamatorias y parámetros oxidativos (niveles de IL 6, IL8, TNF y nitrito/nitrato). Se observó aumento de estos parámetros en los pacientes no tratados con melatonina (R. R. Gitto E 2004).

- Posteriormente en un segundo artículo de ese mismo año se estudiaron los niveles de los parámetros antes descritos a los 8 pacientes que no habían recibido tratamiento con melatonina y que desarrollaron displasia broncopulmonar. Encontraron niveles mucho más elevados en la primera semana en los pacientes con DBC que en los pacientes que no habían desarrollado DBP (R. R. Gitto E 2004).

- Posteriormente, en el último artículo publicado con respecto a la patología pulmonar estudiaron 110 RN que precisaron ventilación mecánica. La mitad de los pacientes fueron tratados con melatonina. Analizaron también las citoquinas proinflamatorias (IL 6, IL8, TNF) y lo relacionaron con las distintas modalidades de ventilación mecánica aplicadas. Concluyen que el tratamiento con melatonina redujo las citoquinas proinflamatorias y mejoró la clínica (R. R. Gitto E 2005).

#### 1.4.5.4. Cirugía neonatal.

En el año 2004 presentaron un estudio en el cual administraron melatonina tras la cirugía a 10 recién nacidos quirúrgicos, durante 72hs (10 dosis en total cada una de 10 mg/kg), y en otros 10 pacientes quirúrgicos no se administró; 20 recién nacidos sanos sirvieron de grupo control. Se midieron tras la cirugía, a las 24h, 72h y 7 días, niveles de citoquinas proinflamatorias (IL 6, IL 8, TNF-  $\alpha$ ) y nitrito/nitrato, marcadores como hemos

visto antes de estrés oxidativo. En los pacientes postquirúrgicos estos niveles estaban aumentados en general: en el grupo que no recibió tratamiento estos niveles estuvieron más elevados en la primera semana postcirugía, confirmando el efecto antiinflamatorio de la melatonina (R. C. Gitto E 2004).

#### 1.4.5.5. Analgesia.

Recientemente, en el año 2012, se publicó un nuevo ensayo con tratamiento con melatonina, esta vez en relación a la intubación endotraqueal y la reducción del dolor con melatonina (como efecto analgésico). En el estudio se registraron 60 prematuros que precisaron intubación endotraqueal. A todos ellos se les administró la sedación y analgesia según el protocolo habitual del hospital, y a 30 de ellos además se les administró melatonina (10 mg/kg intravenosa) previa a la intubación. La reducción en la escala del dolor utilizada fue similar en la fase inicial, pero a las 12h, 24h, 48h y 72h tras la intubación, disminuyó la PIPP score (Premature Infant Pain Profile) en los pacientes tratados con melatonina (A. S. Gitto E 2012).

Todos estos estudios relacionan los beneficios de la melatonina con la disminución de los marcadores de oxidación y no siempre esta asociación es causal. Hay que ser críticos con el tratamiento en los prematuros, ya que la melatonina sólo está comercializada vía oral (muchas veces los recién nacidos enfermos no toleran esa vía ya que la absorción intestinal está limitada) y la vía intravenosa se debe diluir en etanol. Luego, tanto en el excipiente de la melatonina comercializada como en la melatonina intravenosa diluida, el componente es etanol, que puede ser perjudicial para nuestros prematuros.

Se abre un campo amplio en la Neonatología, no obstante antes es importante saber dónde estamos en cuanto a la secreción de melatonina se refiere.

Por eso esta tesis quiere plantear unos niveles de melatonina endógena basal, en recién nacidos pretérminos con patología respiratoria, a lo largo de su primer mes de vida. Así podremos valorar en un futuro el tratamiento con melatonina exógena.

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

### 2.1. JUSTIFICACIÓN.

Ha sido suficientemente descrito el importante papel que se le atribuye a la prematuridad, sobre todo si atendemos a la elevada frecuencia con la que se presenta y el gasto sanitario tan elevado que supone. Existen varias patologías relacionadas con la prematuridad, en las que los radicales libres juegan un papel fundamental. Entre ellas se encuentra la patología pulmonar neonatal.

En base a la revisión efectuada, podemos decir que la melatonina es una hormona que, además de regular los ciclos biológicos, es el más potente antioxidante que se conoce participando en la detoxificación de los radicales libres de oxígeno. En los últimos años estamos viendo una gran elaboración de estudios, por parte de la comunidad científica, con respecto a la función de la melatonina y su posible aplicación al recién nacido. Ensayos anteriormente realizados por el equipo de Gitto estudiaron los efectos de la melatonina administrada exógenamente a los recién nacidos con diversas patologías, observando la variación de los radicales libres de oxígeno.

Hasta el momento no existe ningún estudio que analice el comportamiento de los niveles de melatonina en los recién nacidos prematuros durante su primer mes de vida. Nuestro trabajo pretende estudiar este comportamiento, para comprenderlo y analizar los datos más relevantes para un futuro tratamiento, acorde fundamentalmente con parámetros respiratorios.

## 2.2. OBJETIVOS.

Los argumentos anteriormente expuestos son la base para establecer los objetivos del presente proyecto:

- **Objetivo principal:**
  - Estudiar la producción de melatonina de forma evolutiva, durante su primer mes de vida, en el recién nacido prematuro.
  
- **Objetivos secundarios:**
  - Determinar si existe relación entre los niveles de melatonina, edad gestacional y peso al nacimiento.
  - Determinar si existe relación entre los niveles de melatonina y el sexo del paciente.
  - Determinar si existe relación entre los niveles de melatonina y factores perinatales.
  - Determinar si existe relación entre los niveles de melatonina y el distrés respiratorio inmediato.
  - Determinar si existe relación entre los niveles de melatonina y la gravedad de la patología pulmonar en el primer mes de vida.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

#### 3.1. MATERIAL.

Para desarrollar el presente proyecto fue seleccionado un material humano compuesto por un total de 32 recién nacidos prematuros, atendidos durante el periodo de tiempo comprendido entre junio de 2011 y julio de 2012, en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Sanitas La Moraleja, de Madrid.

Durante este periodo, de los neonatos que nacieron en este centro sanitario fueron seleccionados para el trabajo los que reunían las siguientes características (ambas):

1. Recién nacidos pretérmino (hasta 36 semanas y 6 días de edad gestacional según datos obstétricos) que ingresaron en nuestra Unidad Neonatal.
2. Presencia de distrés respiratorio inmediato (según definiciones posteriormente expuestas).

En cumplimiento de los Acuerdos de Helsinki, antes de seleccionar a un paciente se informó a los padres o tutores de los procedimientos a realizar sobre el neonato así como la finalidad del estudio. Se entregó un documento de consentimiento informado a los padres o tutores. Sólo se incluyeron aquellos pacientes cuyos padres consintieron el estudio. Los pacientes mayores de 36 semanas y 6 días de gestación y aquellos sin distrés respiratorio inmediato fueron excluidos del estudio, así como aquellos pacientes cuyos padres no consintieron la realización del estudio.

De cada recién nacido incluido se obtuvieron los siguientes datos: edad gestacional, sexo, tipo de parto, test de Apgar al minuto y 5 minutos, pH de cordón, maduración pulmonar con corticoide, peso al nacimiento, factores de riesgo infeccioso (exudado vaginal materno, rotura prematura de membranas, fiebre



materna intraparto), y distintas variables analizadas: el primer día, a las 48 horas, a los 7 días, a los 14 días y a los 28 días.

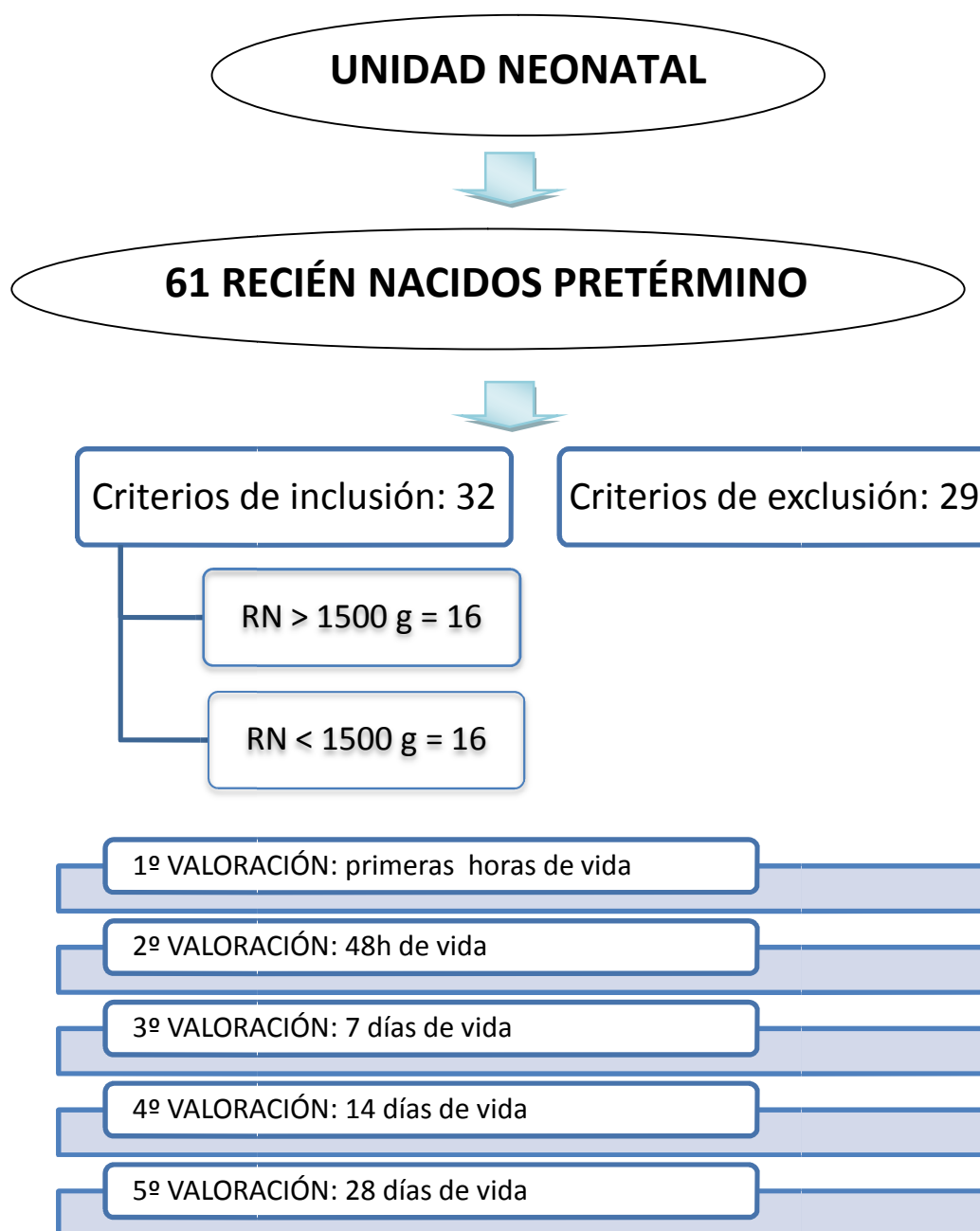


Figura 3.1. Diseño del estudio.

## 3.2. MÉTODOS.

### 3.2.1. MÉTODO CLÍNICO.

Todos los recién nacidos son atendidos en el paritorio por un neonatólogo, para valorar su estado vital según la puntuación de Apgar, realizar las medidas de reanimación necesarias y determinar o no la indicación de ingreso en la Unidad Neonatal. Las actuaciones previas al inicio del estudio fueron los siguientes:

#### 3.2.1.1. Protocolo de actuación clínica ante un recién nacido prematuro.

Todos los pacientes menores de 35 semanas de edad gestacional y que pesan menos de 2000 g ingresan, directamente desde el paritorio, en nuestra Unidad Neonatal, independientemente de otros diagnósticos. Dichos pacientes son estabilizados en paritorio, e ingresan en incubadoras en la Unidad Neonatal. Se monitoriza con electrodos la frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, electrocardiograma y saturación de oxígeno. Se toman constantes a su llegada: temperatura axilar, tensión arterial con manguito adaptado a su peso, y resto de constantes monitorizadas anteriormente.

#### 3.2.1.2. Protocolo de actuación clínica ante un recién nacido prematuro con distrés respiratorio.

Si cumplen los criterios de distrés respiratorio, según el test de Silverman (posteriormente descrito), ingresan en la Unidad Neonatal y se aplica soporte respiratorio, según las necesidades. Existen distintas alternativas:

- Oxigenoterapia en gafas nasales o sistema de alto flujo.
- Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP nasal o Vapotherm).
- Ventilación mecánica convencional o en alta frecuencia: Se regulan las necesidades de oxígeno según la saturación de oxígeno medido con pulsioxímetro, el porcentaje de O<sub>2</sub> inspirado mínimo para mantener saturaciones entre 88-92%. Asimismo, se regularán los flujos de oxígeno y los parámetros ventilatorios para una ventilación adecuada. Recibirán tratamiento con surfactante los prematuros más inmaduros y a aquellos que presentan distrés respiratorio moderado-grave cuando la CPAP no sea suficiente, y se precise una FiO<sub>2</sub> igual o mayor a 40% para mantener una saturación de O<sub>2</sub> mayor o igual a 90%.

### 3.2.2. MÉTODO ANALÍTICO.

#### 3.2.2.1. Analítica general.

En cada paciente se procede a la obtención de muestras en los momentos previamente definidos en el diseño experimental. Las determinaciones analíticas de acuerdo a las variables definidas, serán, según la metodología que se describe:

- Análisis gasométricos del equilibrio ácido-base y ácido láctico: para ello se obtienen muestras obtenidas de talón, o de vía periférica o de vía central. La muestra se analiza en el gasómetro de la Unidad Neonatal
- Determinación de hemograma y bioquímica: se obtendrán de forma similar muestras sanguíneas, según protocolo, para determinaciones de la serie roja, plaquetaria, recuento de leucocitos, glucosa, proteína C reactiva, procalcitonina, iones. Las determinaciones se realizan en los laboratorios centrales de nuestro hospital.

### 3.2.2.2. Determinación de melatonina.

Las muestras de melatonina se toman en la Unidad Neonatal, se mandan a nuestro laboratorio y desde ahí se envían para su determinación a LabCoo Barcelona, el laboratorio central. El aparato que realiza las mediciones es el Contador Berhold, mediante radio-inmuno-ensayo. El tiempo de respuesta es aproximadamente de dos semanas. Los valores se determinan en la unidad: pg/ml.

### 3.2.3. MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS.

La información analizada ha sido recogida de la historia clínica del recién nacido e incluida en un impreso diseñado para este fin (adjunto en el apartado de “anexos”).

#### 3.2.3.1. Datos de la gestación y parto.

- Fecha y hora de nacimiento.
- Edad gestacional.
- Peso al nacimiento.
- Tipo de parto (eutócico, instrumental o cesárea).
- Tiempo de rotura de membranas preparto.
- Fiebre materna intraparto.
- Tipo de reanimación neonatal.
- Test de Apgar al minuto y a los 5 minutos.
- pH de cordón umbilical.
- Administración de corticoides prenatales.
- Administración de surfactante neonatal.
- Días totales de ventilación mecánica invasiva.
- Días totales de oxigenoterapia.

### 3.2.3.2. Datos analíticos y variables recogidas evolutivamente en cada momento.

Se recogen muestras el primer día, a las 48 horas, a los 7 días, a los 14 días y a los 28 días de vida:

- Fecha y hora de recogida de muestra.
- Edad gestacional.
- Peso.
- Tipo de soporte respiratorio.
- PIP (en caso de ventilación mecánica invasiva).
- PMVA (en caso de ventilación mecánica invasiva y no invasiva).
- FiO2 que necesita.
- Frecuencia respiratoria.
- Frecuencia cardiaca.
- Enfermedad pulmonar crónica.
- Niveles de melatonina.
- Gasometría: pH, pCO2, bicarbonato y exceso de bases.
- Hemoglobina y hematocrito.
- Ácido láctico.
- Proteína C Reactiva.
- Procalcitonina.

### 3.2.3.3. Definiciones operacionales.

- Edad Gestacional: según biometría fetal obstétrica, dividido en semanas y séptimos de semana (días).
- Tipo de parto: según se recoge en el partograma.
  - Eutócico: el parto ocurre por vía vaginal, sin la necesidad de realizar ninguna maniobra obstétrica.

- Instrumental (ventosa, espátulas o fórceps): el ginecólogo debe extraer al feto con algún instrumento para abreviar el periodo expulsivo ante un problema materno-fetal.
- Cesárea: cuando se extrae al feto por intervención quirúrgica abdominal materna.
- Tiempo de bolsa rota: según los datos del partograma.
- Fiebre materna intraparto: según los datos del partograma, cuando la madre presente temperatura axilar mayor o igual a 38°C.
- pH de cordón umbilical: la muestra es extraída por la matrona, mediante punción de cordón umbilical, y analizada en el laboratorio del hospital.
- Tipo de reanimación neonatal, según la American Heart Association (Kattwinkel J, 2010):
  - Tipo I: evitar pérdida de calor, optimización de vía aérea, secado y estimulación.
  - Tipo II: añadiendo a lo anteriormente referido la administración de oxígeno indirecto libre a 5l/min.
  - Tipo III: cuando es preciso ventilar al neonato con bolsa autoinflable y mascarilla facial.
  - Tipo IV: si precisa intubación endotraqueal y masaje cardíaco.
  - Tipo V: cuando es necesaria la administración de fármacos- adrenalina o bicarbonato, o expansores de volemia.
- Administración de surfactante neonatal: se administra surfactante neonatal a los prematuros más inmaduros y a aquellos que presentan distrés respiratorio moderado-grave cuando la CPAP no es suficiente, y precisa una FiO<sub>2</sub> igual o mayor a 40% para mantener una saturación de oxígeno mayor o igual a 90%. En nuestra unidad se utiliza Survanta, a dosis de 4ml/kg, intratraqueal (utilizamos tubos

endotraqueales con acceso para administración de medicación sin precisar la desconexión del respirador). Se administran un máximo de 3 dosis, separadas al menos 6 horas entre ellas.

- Test de Apgar: se suma la puntuación de los siguientes signos:

Test de Apgar			
SIGNO	0	1	2
Frecuencia Cardíaca	Ausente	< 100 lpm	> 100 lpm
Esfuerzo Respiratorio	Ausente	Irregular, lento	Llanto vigoroso
Tono Muscular	Flácido	Extremidades algo flexionadas	Movimientos activos
Respuesta a Estímulos	Sin respuesta	Muecas	Llanto
Coloración	Cianosis o palidez	Acrocianosis, tronco rosado	Rosáceo

Figura 3.2. Test de Apgar (Apgar 1953).

- Administración de Corticoides prenatales: se administra, por parte del ginecólogo, a todas las mujeres con riesgo de parto prematuro (antes de la 34 semanas de gestación) (.. ACOG Committee on Obstetric Practice 2011) con dos dosis de 12 mg de betametasona intramuscular, separadas 12 horas. Se considera que está administrado si ha dado tiempo a administrar ambas dosis.
- Distrés respiratorio: Lo clasificaremos según el Test de Silverman: está basado en cinco criterios. Cada parámetro es cuantificable y la suma total se interpreta en función de dificultad respiratoria.

- Sin distrés respiratorio: Silverman 0.
- Leve: Silverman 1-3.
- Moderado: Silverman 4-6.
- Severo: Silverman 7-10.

<b>Test de Silverman- Andersen</b>			
<b>SIGNOS</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Quejido espiratorio</b>	Audible sin fonendo	Audible con fonendo	Ausente
<b>Respiración nasal</b>	Aleteo	Dilatación	Ausente
<b>Retracción costal</b>	Marcada	Débil	Ausente
<b>Retracción esternal</b>	Hundimiento del cuerpo	Hundimiento de la punta	Ausente
<b>Concordancia tóraco-abdominal</b>	Discordancia	Hundimiento de tórax y el abdomen	Expansión de ambos en la inspiración

**Figura 3.3. Test de Silverman-Andersen (Silverman WA 1956).**

- Displasia Broncopulmonar: se considera si (McColley SA, 2012):
  - En los menores o iguales a 32 semanas de edad gestacional que hayan precisado oxigenoterapia durante 28 días, a las 36 semanas de edad gestacional o al alta a domicilio.
  - En los mayores a 32 semanas de edad gestacional que precisen oxigenoterapia a los 29-55 días de edad postnatal o al alta a domicilio.



- Soporte respiratorio:
  - No precisa
  - Oxigenoterapia en gafas nasales: se colocan unas cánulas nasales con un máximo de 2 litros.
  - Ventilación mecánica no invasiva (CPAP nasal o sistema de alto flujo):
    - CPAP nasal (Presión positiva continua de las vías respiratorias): se administra con aparato InfantFlow, con la presión media y la FiO<sub>2</sub> que precise, y alternamos interfases de mascarilla nasal y cánulas nasales, con aire humidificado.
    - Sistema de Alto Flujo: con cánulas nasales, se administran flujos de hasta 10 litros con aire humidificado y controlando la FiO<sub>2</sub> administrada.
  - Ventilación mecánica invasiva o alta frecuencia: con respirador Babylog 8000.
    - PIP (presión inspiratoria).
    - PMVA (presión media de la vía aérea).
    - FiO<sub>2</sub> (fracción inspirada de oxígeno).
- Administración de citrato de cafeína: se administra citrato de cafeína, dosis de choque 20 mg por kg, y mantenimiento entre 5 y 8 mg por Kg cada 24 horas, bien vía intravenosa o vía oral, a los pacientes que presenten pausas de apnea o susceptibles a padecerlas (Johnson PJ, 2011) .

### 3.2.4. MÉTODO ESTADÍSTICO.

#### 3.2.4.1. Estadística descriptiva.

Lo que pretende la estadística descriptiva es sencillamente describir y analizar los datos sin sacar conclusiones o hacer inferencias sobre un grupo mayor. Es considerada como aspecto básico para desarrollar posteriormente inferencias sobre los valores de las variables. La descripción de los datos cualitativos se realiza en forma de frecuencias absolutas y porcentajes y los datos cuantitativos mediante media, mediana, mínimo, máximo, desviación típica y percentiles (25, 50 75). La estimación del valor de la melatonina para cada momento (edad posnatal) se ha realizado mediante Intervalo de Confianza del 95%.

- *Media aritmética*: es la suma de los valores dividido entre el número de valores
- *Mediana*: representa el valor de la variable de posición central en un conjunto de datos ordenados. La mediana coincide con el percentil 50, con el segundo cuartil. Su cálculo no se ve afectado por valores extremos.
- *Percentil*: dividen la distribución en partes iguales, en este caso en cien partes, entendidas éstas como intervalos que comprenden la misma proporción de valores.
- *Rango*: la diferencia entre el mayor y el menor representante de una distribución.
- *Desviación típica o estándar*: es la raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media.
- *Coefficiente de variación*: es el cociente entre la desviación típica y la media, se expresa en porcentaje, se utiliza para determinar la fiabilidad de las técnicas y homogenización.

- *Error estándar de la media*: es el cociente entre la desviación típica y la raíz cuadrada del número de individuos que componen la muestra.

#### 3.2.4.2. Método de regresión lineal con efectos mixtos.

Es un método utilizado actualmente para entender los cambios en el comportamiento a través del tiempo y examinar los cambios en el efecto predictivo cuando se añaden variables adicionales. Permite al investigador estudiar tanto las diferencias intra-individuales e inter-individuales de los parámetros de crecimiento (pendientes, intersecciones), por tanto conserva toda la información y la variabilidad en los datos cuando se examina la velocidad de los cambios en las variables dependientes. La mayoría de los métodos para el diseño de medidas repetidas (por ejemplo ANOVA, regresión múltiple) sólo se centran en las diferencias de grupo en los patrones de cambio, pero las variaciones de los parámetros de la curva de crecimiento también pueden existir a nivel individual (Shek DT, 2011). Además, permite que los predictores de crecimiento sean tanto variante en el tiempo como invariante en el tiempo: variante en el tiempo se refiere a los predictores independientes que cambian con el tiempo (edad, soporte respiratorio, FiO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, etc.) e invariantes en el tiempo serán aquellos que se mantienen constantes en el tiempo (como el sexo, tipo parto, etc.).

Por tanto, la estrategia seguida para el análisis de la evolución de la melatonina, consiste en analizar los datos mediante modelos de regresión con efectos mixtos, es decir, modelos de regresión donde se pueden controlar las correlaciones de las medidas tomadas en los mismos pacientes (medidas repetidas) y consta de tres pasos:

1. Paso 1: se analiza un modelo base (sin efectos aleatorios) sin tener en cuenta la edad de los pacientes a la que se tomaron las medidas. Se analiza el valor promedio de la melatonina así como la cantidad de variabilidad existente tanto a nivel intra-sujeto como a nivel entre sujetos. Se estima el coeficiente de correlación intra-clase (porcentaje de la variabilidad total se debe a diferencias entre los pacientes participantes y promedio de autocorrelación de la melatonina con las edad posnatal) así como su intervalo de confianza del 95%.

2. Paso 2: se analiza el cambio individual, a lo largo de las edades postnatales, determinando las formas de las curvas de crecimiento (lineal o no lineal). Hay dos niveles de observación. El nivel 1 tiene que ver con los cambios intra-sujetos y se estima el valor promedio inicial de la melatonina al nacimiento (RN) y la tasa de cambio con la edad postnatal. El nivel 2 analiza si la tasa de cambio varía de un individuo a otro de manera sistemática. El modelo estadístico utilizado inicialmente, para estimar la forma de crecimiento no lineal de cada individuo, sería:

$$Y_{ij} = \beta_{0i} + \beta_{1i}(Edad) + \beta_{2i}(edad^2) + \beta_{3i}(edad^3) + r_{ij}$$

Donde  $Y_{ij}$  es el promedio de la melatonina en la muestra global para una determinada edad.  $\beta_{0i}$  es el valor estimado para la melatonina en el momento inicial (RN) para cada sujeto,  $\beta_{1i}$  es la pendiente lineal, es decir, la tasa de cambio lineal con la edad,  $\beta_{2i}$  y  $\beta_{3i}$  son las pendientes cuadráticas y cúbicas respectivamente. Si estas pendientes son significativas hay otras formas para las curvas de crecimiento mejores que la línea recta, con puntos de cambio de inflexión en las que tras un aumento se descende para volver a iniciar otro ascenso posterior.

3. Paso 3: por último, se analizan diferencias sistemáticas en el cambio examinando los efectos de diferentes covariables, como son sexo, grupos de  $FiO_2$ , grupos de  $CO_2$ , necesidad de soporte respiratorio, etc.

Todas las pruebas estadísticas se han considerado bilaterales y como valores significativos, aquellos  $p$  inferiores 0.05. Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## 4. RESULTADOS.

### 4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES.

Se recogieron datos de 32 pacientes, que cumplieron los criterios de inclusión anteriormente descritos.

CARACTERÍSTICAS PERINATALES I						
	Sexo	E.G. (sem)	Peso (g)	Parto	Bolsa rota (h)	Corticoides prenatales
<b>Caso 1</b>	Varón	31.7	1300	Cesárea	0	si
<b>Caso 2</b>	Varón	31.7	1780	Cesárea	0	si
<b>Caso 3</b>	Varón	34.28	2040	Eutócico	0	si
<b>Caso 4</b>	Varón	34.28	1960	Eutócico	48	si
<b>Caso 5</b>	Mujer	32.56	1760	Cesárea	0	si
<b>Caso 6</b>	Mujer	32.56	1745	Cesárea	0	si
<b>Caso 7</b>	Mujer	33.28	1622	Cesárea	0	si
<b>Caso 8</b>	Mujer	33.28	1585	Cesárea	0	si
<b>Caso 9</b>	Varón	32.42	1360	Cesárea	5	si
<b>Caso 10</b>	Mujer	34.56	2460	Cesárea	24	si
<b>Caso 11</b>	Mujer	34.28	2150	Cesárea	6	no
<b>Caso 12</b>	Mujer	34.28	2320	Cesárea	6	no
<b>Caso 13</b>	Mujer	32	1450	Cesárea	0	si
<b>Caso 14</b>	Mujer	33.84	1550	Cesárea	2	si
<b>Caso 15</b>	Varón	31.84	800	Cesárea	0	si
<b>Caso 16</b>	Varón	31.84	1880	Cesárea	0	si
<b>Caso 17</b>	Varón	32.28	1795	Eutócico	48	si
<b>Caso 18</b>	Varón	31.84	1270	Cesárea	0	si
<b>Caso 19</b>	Varón	33.14	1540	Cesárea	0	si
<b>Caso 20</b>	Varón	33.14	1565	Cesárea	0	si
<b>Caso 21</b>	Varón	32.28	2760	Cesárea	0	si
<b>Caso 22</b>	Varón	27	876	Eutócico	0	si
<b>Caso 23</b>	Mujer	30	1305	Cesárea	0	si
<b>Caso 24</b>	Mujer	30	878	Cesárea	0	si
<b>Caso 25</b>	Varón	25	805	Eutócico	12	no
<b>Caso 26</b>	Varón	25	830	Eutócico	14	no
<b>Caso 27</b>	Varón	25.28	770	Cesárea	24	si
<b>Caso 28</b>	Varón	25.28	750	Cesárea	0	si
<b>Caso 29</b>	Varón	24	700	Eutócico	1	no
<b>Caso 30</b>	Varón	29.14	1370	Cesárea	7	si
<b>Caso 31</b>	Varón	29.14	1270	Cesárea	7	si
<b>Caso 32</b>	Mujer	27.84	1070	Eutócico	48	si

CARACTERÍSTICAS PERINATALES II					
	pH cordón	Tipo de Reanimación	Apgar 1 min	Apgar 5min	Surfactante
<b>Caso 1</b>	7.28	2	8	9	no
<b>Caso 2</b>	7.28	1	8	9	si
<b>Caso 3</b>	7.34	1	9	9	no
<b>Caso 4</b>	7.27	1	9	9	no
<b>Caso 5</b>	7.27	1	9	9	no
<b>Caso 6</b>	7.27	1	9	9	no
<b>Caso 7</b>	7.25	1	8	9	no
<b>Caso 8</b>	7.27	3	6	8	no
<b>Caso 9</b>	7.26	1	8	9	no
<b>Caso 10</b>	7.2	1	8	9	no
<b>Caso 11</b>	-	3	7	8	no
<b>Caso 12</b>	-	3	7	8	no
<b>Caso 13</b>	7.26	1	9	9	no
<b>Caso 14</b>	7.28	1	9	10	si
<b>Caso 15</b>	7.26	3	8	9	no
<b>Caso 16</b>	7.36	1	9	9	si
<b>Caso 17</b>	7.32	1	9	9	no
<b>Caso 18</b>	7.3	1	9	9	no
<b>Caso 19</b>	7.37	2	9	9	no
<b>Caso 20</b>	7.37	3	8	8	no
<b>Caso 21</b>	7.15	3	6	8	no
<b>Caso 22</b>	-	4	6	9	si
<b>Caso 23</b>	7.29	1	9	9	si
<b>Caso 24</b>	7.23	3	9	10	no
<b>Caso 25</b>	7.25	5	4	8	si
<b>Caso 26</b>	-	5	4	7	si
<b>Caso 27</b>	7.35	4	7	9	si
<b>Caso 28</b>	-	4	4	7	si
<b>Caso 29</b>	-	4	5	9	si
<b>Caso 30</b>	7.21	1	9	9	no
<b>Caso 31</b>	7.17	1	9	9	no
<b>Caso 32</b>	7.07	4	6	8	si

Tablas 4.1 y 4.2. Características perinatales de los pacientes.

Como se puede apreciar en estas tablas, la edad gestacional límite estuvo comprendida entre 24 semanas y 34 + 4 semanas (media 30.91) y los pesos entre 700 g y 2760 g (media 1475 g). El resto de variables las analizaremos estratificadamente.

## 4.2. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DEMOGRÁFICA.

Analizando las variables demográficas encontramos la siguiente distribución:

	E. Gestacional (semanas)	Peso (gramos)	Tiempo de bolsa rota (h)	pH cordón
<b>Media</b>	30.91	1478	7.88	7.26
<b>Mediana</b>	31.92	1495	0	7.27
<b>Mínimo</b>	24	700	0	7.07
<b>Máximo</b>	34.56	2760	48	7.37
<b>Desviación Estándar</b>	3.21	535.8	14.6	0.069
<b>P25</b>	29.14	926	0	7.24
<b>P50</b>	31.92	1495	0	7.27
<b>P75</b>	33.24	1791	7	7.30

Tabla 4.3. Descripción de las variables demográficas.

EDAD GESTACIONAL	Frecuencia	Porcentaje
<b>Menor de 30 semanas EG</b>	11	34.4%
<b>Mayor o igual a 30 semanas EG</b>	21	65.6%
<b>Total</b>	32	100%

Tabla 4.4. Descripción de la edad gestacional, en dos grupos.



En cuanto al peso que presentaron al nacer, la mitad de los pacientes fueron recién nacidos de muy bajo peso, reflejando una muestra uniforme:

PESO AL NACIMIENTO	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 1500 g	16	50%
Mayor o igual a 1500 g	16	50%
Total	32	100%

Tabla 4.5. Descripción del peso en 2 grupos.

Encontramos de manera característica un porcentaje mayor de varones que de mujeres, casi el doble:

SEXO	Frecuencia	Porcentaje
Mujeres	12	37.5%
Varones	20	62.5%
Total	32	100%

Tabla 4.6. Descripción del sexo.

Y en cuanto al tipo de parto y el tiempo de bolsa rota: la mayoría de los pacientes nacieron mediante cesárea, y el tiempo de bolsa rota fue en su mayoría menor de 12 horas.

TIPO DE PARTO	Frecuencia	Porcentaje
Eutócico-vaginal	8	25%
Cesárea	24	75%
Total	32	100%

Tabla 4.7. Descripción del tipo de parto.

TIEMPO DE BOLSA ROTA	Frecuencia	Porcentaje
Menor de 12 horas	26	81.2%
Mayor o igual a 12 horas	6	18.8%
Total	32	100%

Tabla 4.8. Descripción del tiempo de rotura de membranas.

La reanimación superficial (tipo 1 y tipo 2) fue lo más frecuente aplicado, 56%. Sólo en dos ocasiones hizo falta una reanimación con drogas vasoactivas (tipo 5) y ambos pacientes eran RNMBP. Ninguno de los mayores de 1500 g precisó reanimación con intubación ni administración de drogas vasoactivas (tipo 4 y 5).

REANIMACIÓN	Frecuencia	Porcentaje	En menores de 1500 g	En mayores de 1500 g
Tipo 1	16	50%	6	10
Tipo 2	2	6.3%	1	1
Tipo 3	7	21.9%	2	5
Tipo 4	5	15.6%	5	0
Tipo 5	2	6.3%	2	0
Total	32	100%	16	16

Tabla 4.9. Descripción del tipo de reanimación, según grupos de peso.

Recibieron corticoides prenatales (administrados a la madre al menos 12 horas antes del parto) la mayoría de los pacientes. Sólo a cinco pacientes no se les pudo administrar (15.6%) por ser un parto en curso. No hemos encontrado diferencias entre mayores o menores de 1500 g:

<b>CORTICOIDES PRENATALES</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>En menores de 1500 g</b>	<b>En mayores de 1500 g</b>
<b>Administrados</b>	27	84.4%	13	14
<b>No administrados</b>	5	15.6%	3	2
<b>Total</b>	32	100%	16	16

**Tabla 4.10. Descripción de la administración de corticoides prenatales, según grupos peso.**

En las primeras horas de vida se administró surfactante a menos de la mitad de los pacientes, aunque la mayoría de los pacientes que lo recibieron fueron los menores de 1500 g. Sólo 3 RN mayores de 1500 g precisaron surfactante:

<b>SURFACTANTE</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>En menores de 1500 g</b>	<b>En mayores de 1500 g</b>
<b>Administrado</b>	11	34.4%	8	3
<b>No administrado</b>	21	65.6%	8	13
<b>Total</b>	32	100%	16	16

**Tabla 4.11. Descripción de administración de surfactante exógeno, según grupos de peso.**

Siguiendo con el análisis de las variables respiratorias, se han recogido los días totales de ventilación mecánica en cada paciente, así como los días totales de oxigenoterapia precisada. Hemos dividido según el peso al nacimiento, con el punto de corte en 1500 g. Encontramos diferencias entre ellos ya que en los menores de 1500 g la media fue casi 10 días intubados, mientras que en los mayores de 1500 g la media es un solo día.

	Ventilación mecánica (días)	Menores de 1500 g	Mayores de 1500 g
<b>Media</b>	5.47	9.87	1.06
<b>Mediana</b>	0	0.50	0
<b>Mínimo</b>	0	0	0
<b>Máximo</b>	45	45	7
<b>Desviación Estándar</b>	12.77	16.50	2.32
<b>P25</b>	0	0	0
<b>P50</b>	0	0.50	0
<b>P75</b>	2.75	19.50	0

Tabla 4.12. Análisis descriptivo de los días de ventilación mecánica, según grupos de peso.

	Oxigenoterapia (días)	Menores de 1500 g	Mayores de 1500 g
<b>Media</b>	27.91	44.2	12.19
<b>Mediana</b>	18	28	10
<b>Mínimo</b>	1	3	1
<b>Máximo</b>	120	120	43
<b>Desviación Estándar</b>	30.25	35.39	13.78
<b>P25</b>	4.75	18	2
<b>P50</b>	19	28	10
<b>P75</b>	40.50	75	17.75

Tabla 4.13. Análisis descriptivo de los días de oxigenoterapia, según grupos de peso.

Según el soporte respiratorio aplicado a lo largo del primer mes de vida, hemos conseguido el siguiente gráfico ilustrativo. En él vemos como los primeros días de vida un porcentaje elevado de RN menores de 1500 g precisaron ventilación mecánica invasiva persistiendo las necesidades de oxígeno más allá de los 14 días de vida. Entre los RN mayores de 1500 g vemos como a algunos se les pudo retirar el oxígeno ya el primer día de vida:

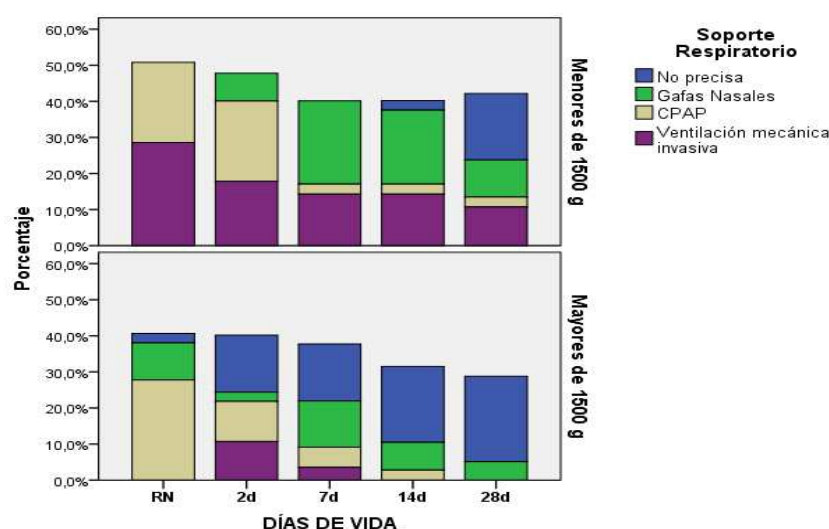


Figura 4.1. Evolución del soporte respiratorio, según grupos de peso.

### 4.3. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LA MELATONINA.

Vamos a estudiar más detenidamente los niveles séricos de melatonina. En la siguiente tabla de valores analizamos la evolución de la melatonina durante el primer mes de vida en los recién nacidos prematuros con distrés respiratorio. La media de la melatonina el primer día de vida es de 5.77 pg/ml, con un aumento progresivo la primera semana de vida (media de 14.79 pg/ml). Se produce un leve descenso a los 14 días (media de 13.85 pg/ml), para volver a aumentar a los 28 días de vida (media de 15.88 pg/ml). Este modelo de crecimiento se denomina modelo cúbico, como veremos más adelante cuando analicemos los modelos de regresión lineal con efectos mixtos.

MELATONINA (pg/ml)					
	RN	2 días	7 días	14 días	28 días
Media	5.77	14.14	14.79	13.85	15.88
Mediana	4.51	11.00	14.50	10.00	12.50
Mínimo	0.1	2	4	2	3
Máximo	16	77	34	39	53
Desviación Estándar	4.51	14.52	7.77	9.76	12.97
Intervalo de confianza	4.08-7.45	8.51-19.77	11.77-17.80	9.99-17.72	10.64-21.13
P25	2	5.25	9.00	6.00	5.50
P50	4.51	11.00	14.50	10.00	12.50
P75	9.01	16.75	18.00	21.00	22.25

Tabla 4.14. Análisis descriptivo de los niveles séricos de melatonina.

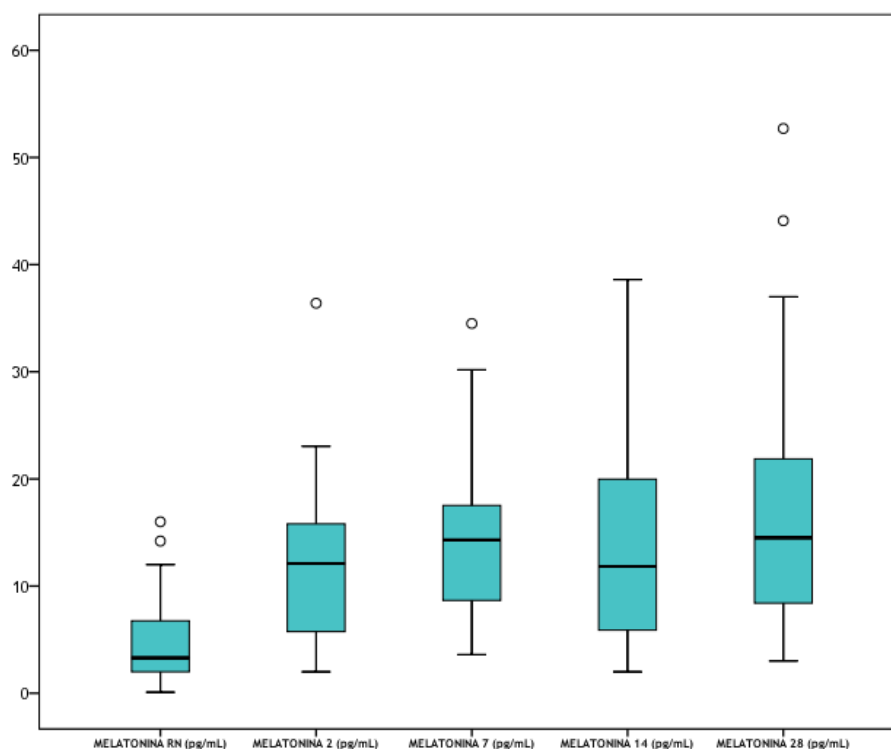


Figura 4.2. Diagrama de la evolución de la melatonina.

<b>MELATONINA (pg/ml) en menores de 1500 g</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	5.77	12.94	12.62	13.71	14.67
<b>Mediana</b>	2.80	14	9.90	13.4	10.83
<b>Mínimo</b>	0.1	3	4	2	3
<b>Máximo</b>	16	36	34	39	53
<b>Desviación Estándar</b>	5.05	8.26	8.17	10.93	15.33
<b>Intervalo de confianza</b>	2.97-8.57	8.53-17.34	7.68-17.55	7.40-20.02	6.18-23.16
<b>P25</b>	2	6.80	6.7	4.4	5.05
<b>P50</b>	2.8	14	9.90	13.4	10.83
<b>P75</b>	10.50	16.6	17.3	20.6	21.18

<b>MELATONINA (pg/ml) en mayores de 1500 g</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	5.76	15.75	16.67	14.0	17.55
<b>Mediana</b>	4.92	6.44	15.99	10.42	19.44
<b>Mínimo</b>	2.0	2	6	4	3
<b>Máximo</b>	12.93	77	30	30	37
<b>Desviación Estándar</b>	4.076	20.48	7.16	8.79	9.29
<b>Intervalo de confianza</b>	3.50-8.01	2.74-28.76	12.70-20.63	8.69-19.31	11.30-23.79
<b>P25</b>	2	3.56	12.17	7.28	12.09
<b>P50</b>	2	6.44	15.99	10.42	19.44
<b>P75</b>	5.44	15.55	22.56	21.12	23.38

Figuras 4.15 y 4.16. Descripción de la evolución de la melatonina según grupos de peso.

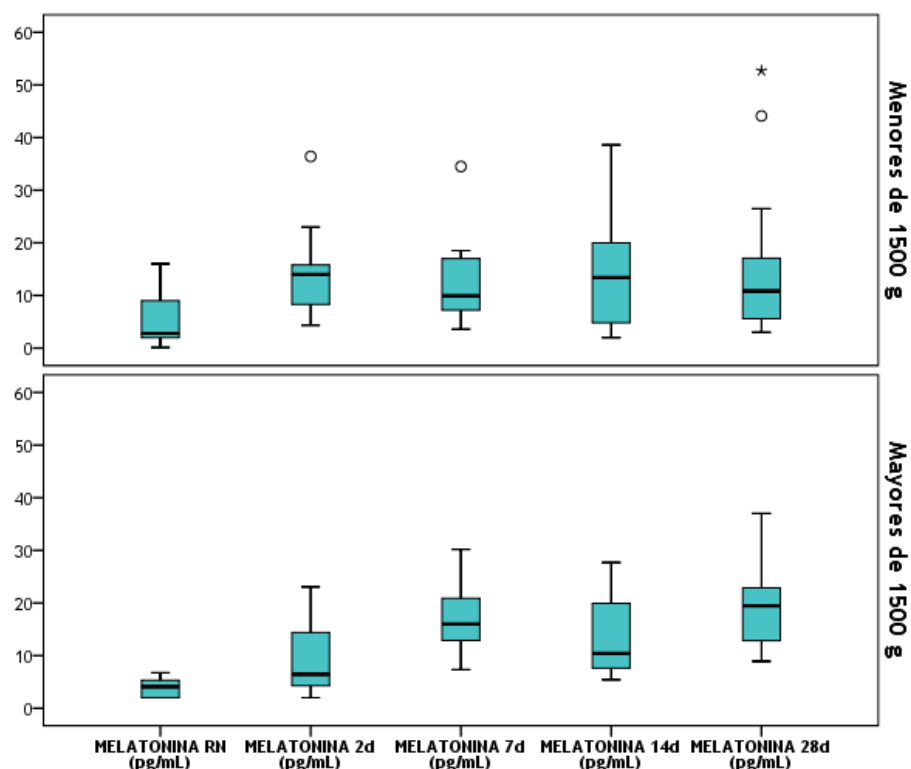


Figura 4.3. Diagrama de la evolución de la melatonina según grupos de peso.

Estableciendo un punto de corte en los 1500 g de peso y dividiendo la población estudiada en dos grupos (menores y mayores de 1500 g) hayamos valores similares de melatonina en ambos grupos en el momento del nacimiento. En los mayores de 1500 g descubrimos valores más elevados en los días posteriores estudiados. Esta diferencia de valores entre ambos grupos es más llamativa a los 28 días de vida: los mayores de 1500 g presentan niveles medios de melatonina de 17.55 pg/ml, en contraste con la media de 14.67 pg/ml en los menores de 1500 g.

A continuación correlacionamos los valores de melatonina obtenidos con diferentes parámetros perinatales, como el sexo, la edad gestacional al nacimiento, el tipo de parto y la rotura prematura de membranas.



▪ Sexo:

<b>MELATONINA (pg/ml) en mujeres</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	2.34	10.52	17.72	7.56	12.73
<b>Mediana</b>	2.00	8.30	17.52	6.95	11.32
<b>Mínimo</b>	0.1	2.0	7.20	4	3
<b>Máximo</b>	5.59	23.05	30.18	13.4	23.89
<b>Desviación Estándar</b>	1.64	7.52	7.98	3.08	8.08
<b>Intervalo de confianza</b>	0.82-3.85	3.56-17.47	10.33-25.10	4.70-10.41	5.25-20.21
<b>P25</b>	2	4.33	9.2	5.41	4.2
<b>P50</b>	2	8.3	17.52	6.95	11.32
<b>P75</b>	2.75	16.70	24.25	9.0	20.79

<b>MELATONINA (pg/ml) en varones</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	6.79	13.17	12.63	17.14	20.08
<b>Mediana</b>	5.45	13.05	10.73	18.6	15.7
<b>Mínimo</b>	2	2.84	3.60	2	4.50
<b>Máximo</b>	16	36.4	34.50	38.60	52.70
<b>Desviación Estándar</b>	4.58	8.83	7.78	10.53	15.00
<b>Intervalo de confianza</b>	4.14-9.43	8.06-18.27	8.14-17.13	11.1-23.22	11.42-28.75
<b>P25</b>	2.77	5.63	7.06	7.95	7.75
<b>P50</b>	5.45	13.05	10.73	18.6	15.7
<b>P75</b>	9.75	16.2	16.7	23.6	29.12

Tablas 4.17 y 4.18. Descripción de la evolución de la melatonina según el sexo.

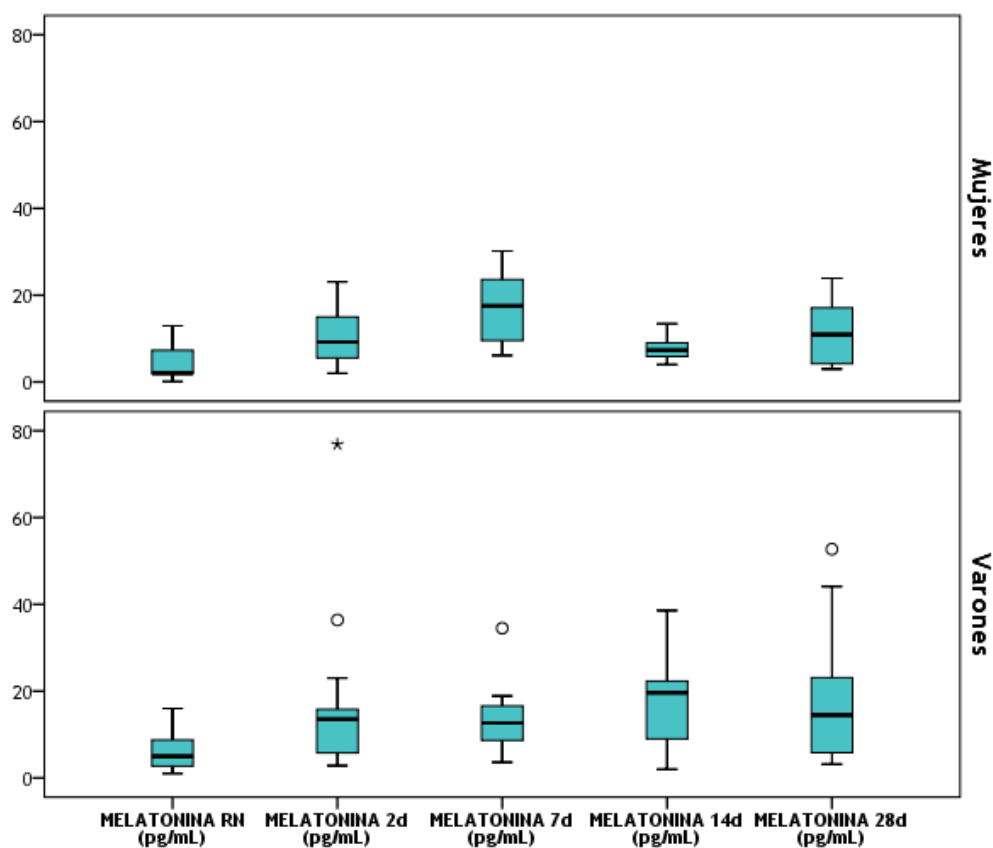


Figura 4.4. Diagrama de la evolución de la melatonina según el sexo.

Dividiendo a los pacientes según el sexo apreciamos cómo los varones presentan niveles más altos de melatonina durante todo el primer mes de vida.

Las curvas de crecimiento de la melatonina son similares y paralelas en ambos grupos, pero con niveles más bajos en las mujeres, especialmente a los 28 días de vida (niveles de melatonina media en varones 20.08 pg/ml y en las mujeres 12.73 pg/ml).

▪ Edad gestacional al nacimiento:

<b>MELATONINA (pg/ml) en el RN menor o igual a 30 semanas de edad gestacional al nacimiento</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	6.36	14.74	13.15	15.15	17.87
<b>Mediana</b>	2.80	13.3	9.90	13.40	5.80
<b>Mínimo</b>	0.10	4.60	3.60	2	3
<b>Máximo</b>	16	36.40	34.50	38.6	52.70
<b>Desviación Estándar</b>	5.80	9.96	9.77	12.16	18.94
<b>Intervalo de confianza</b>	1.90-10.82	7.08-22.40	5.64-20.67	5.80-24.51	3.31-32.43
<b>P25</b>	2	6.8	5.55	4.4	4.35
<b>P50</b>	2.80	13.30	9.9	13.4	5.8
<b>P75</b>	11.6	19.4	17.75	24.35	35.3

<b>MELATONINA (pg/ml) en el RN mayor a 30 semanas de edad gestacional al nacimiento</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	4.51	10.44	15.20	13.05	17.45
<b>Mediana</b>	4.11	9.50	14.55	10.42	16.98
<b>Mínimo</b>	2	2	7.5	2	8.40
<b>Máximo</b>	12	23.05	30.18	27.7	37
<b>Desviación Estándar</b>	2.93	6.72	6.76	8.09	7.98
<b>Intervalo de confianza</b>	2.64-6.37	6.17-17.71	10.91-19.5	7.90-18.19	12.38-22.5
<b>P25</b>	2	4.68	9.40	6.14	10.95
<b>P50</b>	4.11	9.50	14.55	10.42	16.98
<b>P75</b>	5.82	16.09	17.61	19.88	21.6

Tablas 4.19 y 4.20. Descripción de la evolución de la melatonina según la edad gestacional.

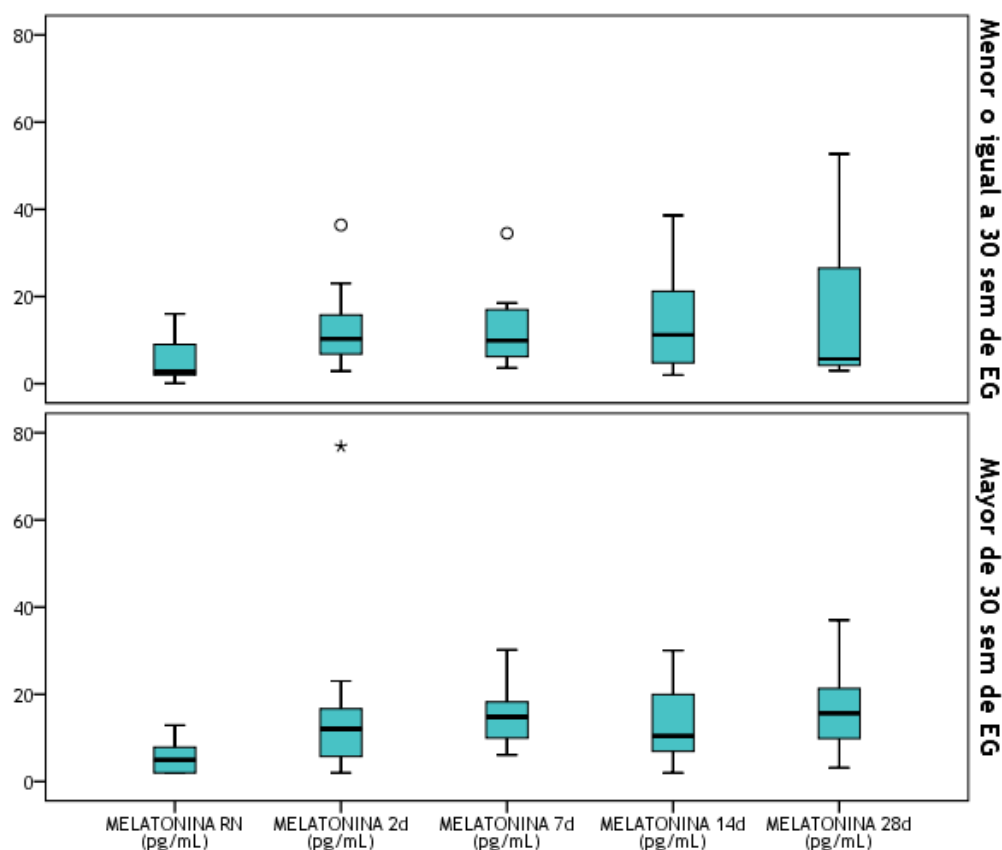


Figura 4.5. Diagrama de la evolución de la melatonina según la edad gestacional.

Estratificando en dos grupos según la edad gestacional se perciben escasas variaciones, en contraste con lo observado en relación al peso al nacimiento. Inicialmente no varían apenas las medias ni los intervalos de confianza.

El menor o igual de 30 semanas de edad gestacional a los 2 días de vida presenta una media más elevada, que se mantiene estable hasta los 14 días. A los 28 días de vida objetivamos en este grupo un aumento de la media pero descenso de la mediana (valores discordantes entre sí con una desviación estándar elevada, media  $17.87 \pm 18.94$  pg/ml). En los mayores de 30 semanas se observa también una meseta en los valores de melatonina entre los 2 y los 14 días de vida, con valores similares a los encontrados en los menores de 30 semanas, pero con aumento a los 28 días (media 17.45 pg/ml, valores más concordantes entre sí). Por tanto, en ambos grupos encontramos un aumento de melatonina al mes de vida, menos intenso en los menores o iguales de 30 semanas.

▪ Tipo de parto:

<b>MELATONINA (pg/ml) en parto eutócico</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	7.53	8.29	9.86	13.50	24.33
<b>Mediana</b>	6.75	5.30	9.90	11.84	21.87
<b>Mínimo</b>	2.80	2.84	3.60	2	4.50
<b>Máximo</b>	14.2	23	17.00	27.70	52.70
<b>Desviación Estándar</b>	4.37	8.29	4.97	10.85	20.70
<b>Intervalo de confianza</b>	2.10-12.96	-1.99-18.5	3.68-16.04	0.02-26.99	-1.37-50.04
<b>P25</b>	3.86	3.82	5.47	3.40	5.05
<b>P50</b>	6.75	5.30	9.90	11.84	21.87
<b>P75</b>	11.6	14.37	14.23	24.45	44.85

<b>MELATONINA (pg/ml) en cesárea</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	4.61	13.53	15.72	14.08	15.54
<b>Mediana</b>	2.69	13.65	15.70	11.20	14.45
<b>Mínimo</b>	0.10	2	4.90	2	3
<b>Máximo</b>	16	36.40	34.50	38.6	44.10
<b>Desviación Estándar</b>	4.26	8.19	8.40	9.85	10.20
<b>Intervalo de confianza</b>	2.34-6.88	9.16-17.90	11.24-20.2	8.83-19.33	10.10-20.9
<b>P25</b>	2	7.25	8.79	6.14	8.52
<b>P50</b>	2.69	13.65	15.70	11.2	14.45
<b>P75</b>	5.8	16.47	18.28	19.88	20.11

Tablas 4.21 y 4.22. Descripción de la melatonina según el tipo de parto.

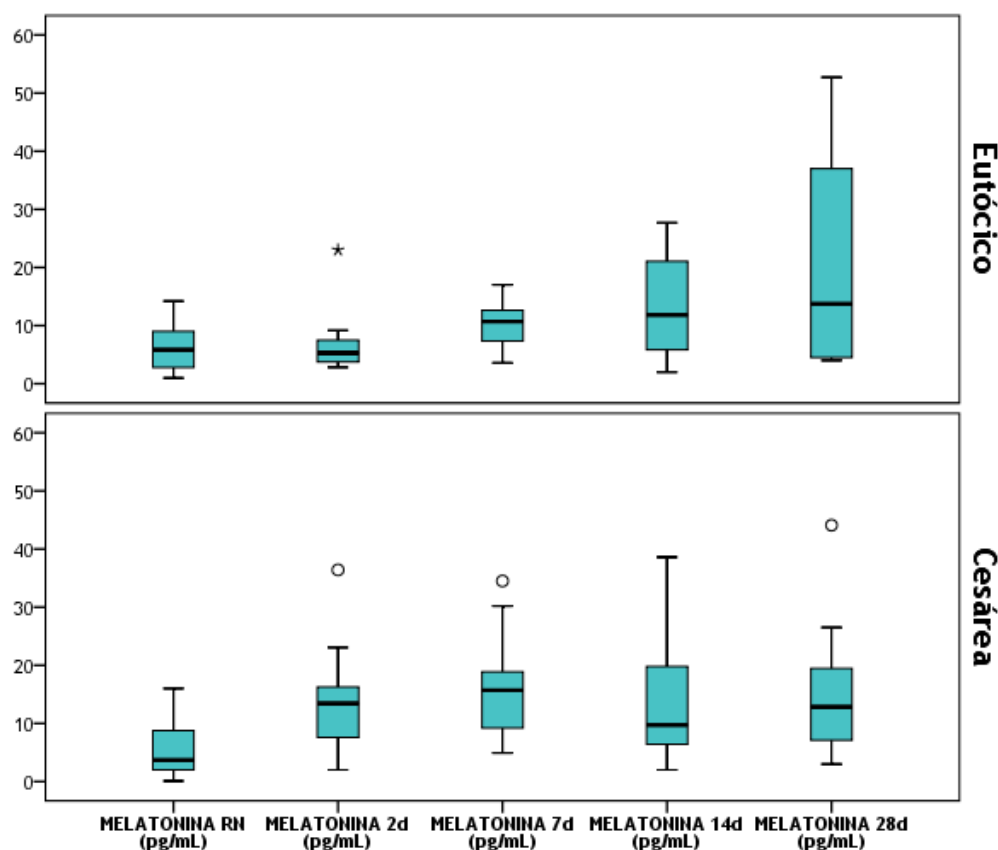


Tabla 4.6. Diagrama de la evolución de la melatonina según el tipo de parto.

Según el tipo de parto, encontramos grupos heterogéneos. Se realizaron 8 partos vaginales frente a 24 cesáreas, por lo que al haber pocos sujetos que nacieron mediante un parto eutócico, los datos son menos significativos. Aún así, analizando nuestra muestra vemos que en el momento del nacimiento los nacidos mediante cesárea presentaron niveles de melatonina más bajos, probablemente por menor estrés. Los niveles de melatonina siguen un patrón similar al comentado previamente, con una meseta entre los 2 y 14 días de vida con repunte posterior (media de 15.54 pg/ml al mes de vida). En cambio, los nacidos mediante parto vaginal presentan niveles más elevados de melatonina desde el nacimiento, haciéndose esta diferencia más notoria a los 28 días de vida (media de 24.33 pg/ml al mes de vida).

▪ Rotura prematura de membranas:

<b>MELATONINA (pg/ml) en RPM &lt; 12h</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	5.14	13.50	15.50	13.86	18.67
<b>Mediana</b>	3.3	13.3	14.8	13.4	16.9
<b>Mínimo</b>	0.10	2	4.90	2	3
<b>Máximo</b>	16	36.4	34.50	27.70	52.7
<b>Desviación Estándar</b>	4.21	8.48	8.21	8.25	13.04
<b>Intervalo de confianza</b>	2.98-7.31	9.13-17.86	11.27-19.72	9.62-18.11	11.96-25.37
<b>P25</b>	2	6.44	8.93	6.41	9.86
<b>P50</b>	3.3	13.3	14.8	13.4	16.9
<b>P75</b>	7.62	17.05	18.07	20.59	22.88

<b>MELATONINA (pg/ml) en RPM ≥ 12h</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	5.98	7.13	9.36	14.31	13.22
<b>Mediana</b>	3.86	4.95	8.62	8.32	5.7
<b>Mínimo</b>	2	2.84	3.60	2	4.5
<b>Máximo</b>	14.2	15.80	16.60	38.6	37
<b>Desviación Estándar</b>	5.61	5.86	5.47	16.71	15.86
<b>Intervalo de confianza</b>	-2.95-14.91	-2.2-16.47	0.65-18.07	-12.28-40.9	-12.01-38.4
<b>P25</b>	2.2	3.28	4.53	2.7	4.77
<b>P50</b>	3.86	4.95	8.32	8.32	5.7
<b>P75</b>	11.88	13.17	14.92	31.91	29.2

Tablas 4.23 y 4.24. Descripción de la evolución de la melatonina según el tiempo de bolsa rota.

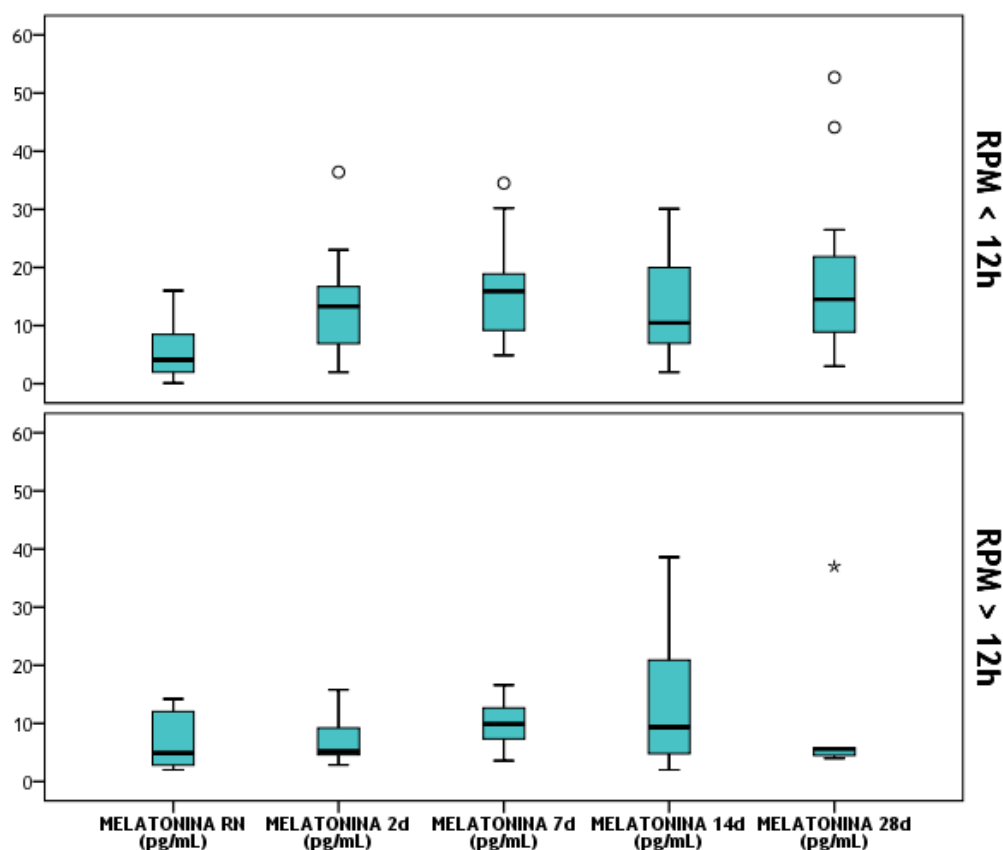


Figura 4.7. Diagrama de la evolución de la melatonina según el tiempo de bolsa rota.

Atendiendo a la existencia de rotura prematura de membranas y a su duración (menor a 12 horas y mayor o igual a 12 horas), quedan grupos desiguales: hay sólo cuatro casos dentro del grupo de rotura de membrana mayor o igual a 12h. Analizando la gráfica objetivamos que ambos grupos presentan niveles de melatonina similares al nacimiento. Los recién nacidos cuyas madres presentaron rotura de membranas prolongada, en la primera semana de vida experimentaron un aumento de melatonina mucho más lento. A partir de los 14 días de vida los niveles de melatonina ya son similares en ambos grupos. En este caso no observamos el despunte de niveles de melatonina que apreciábamos en gráficas anteriores a los 28 días de vida. Aunque reitero que hay pocos pacientes y estos datos no son concluyentes.



▪ Administración de corticoides maternos (prenatales):

<b>MELATONINA (pg/ml) sin corticoides prenatales</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	8.50	4.95	6.75	3.4	5.05
<b>Mediana</b>	8.50	4.95	6.75	3.4	5.05
<b>Mínimo</b>	2.80	4.6	3.6	2	4.5
<b>Máximo</b>	14.20	5.3	9.9	4.8	5.6
<b>Desviación Estándar</b>	5.70	0.49	4.45	1.97	0.77
<b>Intervalo de confianza</b>	-63.9-80.9	0.50-9.39	-33.2-46.7	-14.3-21.1	-1.9-12.03
<b>P25</b>	2.80	4.60	3.6	2	4.5
<b>P50</b>	8.5	4.95	6.75	3.4	5.05
<b>P75</b>	14.2	5.3	9.9	4.8	5.6

<b>MELATONINA (pg/ml) con corticoides prenatales</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	4.97	13.06	15.12	15.06	18.96
<b>Mediana</b>	3.30	13.30	14.8	13.4	16.9
<b>Mínimo</b>	0.10	2	49	2	3
<b>Máximo</b>	16	36.4	34.5	38.6	52.7
<b>Desviación Estándar</b>	3.93	8.16	7.97	9.65	13.37
<b>Intervalo de confianza</b>	4.91-5.02	9.01-17.1	11.28-18.9	10.40-19.7	12.51-25.4
<b>P25</b>	2	5.98	8.66	6.95	8.9
<b>P50</b>	3.3	13.3	14.8	13.4	16.9
<b>P75</b>	6.75	16.7	17.64	21.2	23.89

Tablas 4.25 y 4.26. Descripción de la evolución de la melatonina según la administración de corticoides prenatales.

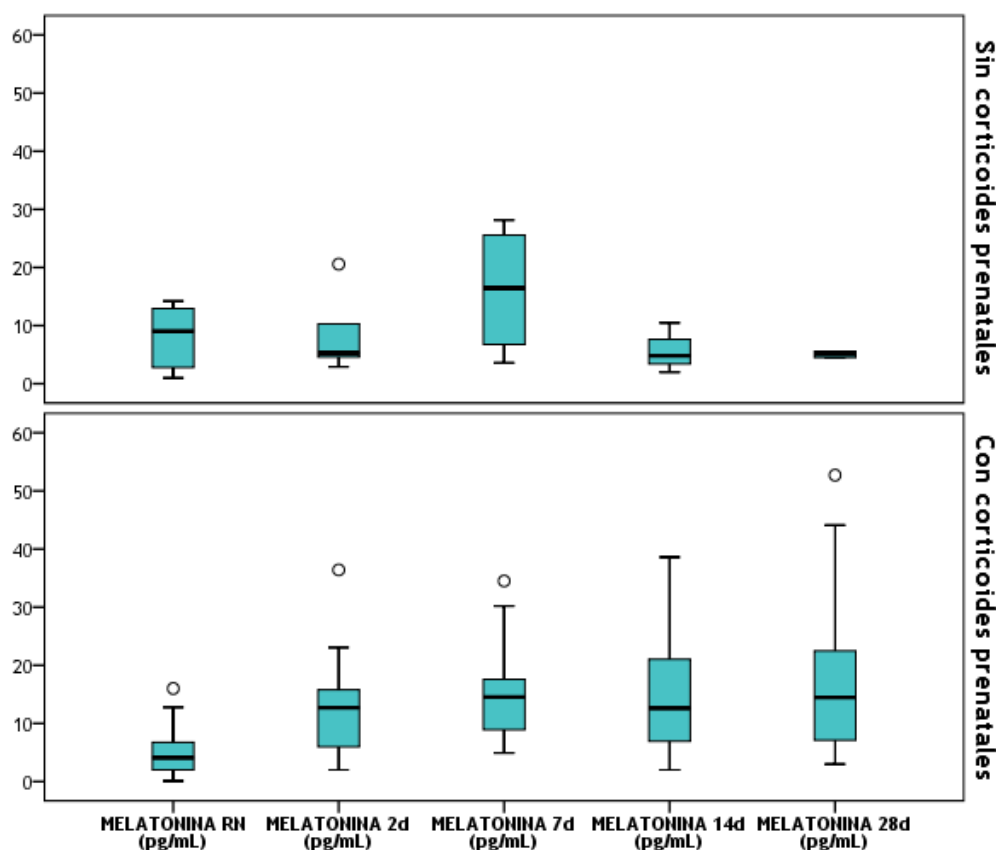


Figura 4.8. Diagrama de la evolución de la melatonina según la administración de corticoides prenatales.

En nuestro estudio todas las madres excepto cinco recibieron ciclo completo de corticoides para la maduración pulmonar fetal antes del parto. Por tanto, volvemos a encontrar grupos heterogéneos. Si analizamos la tendencia de ambos grupos, lo más interesante es ver que el grupo que no recibe corticoides prenatales presenta niveles de melatonina mucho más elevados en el momento del nacimiento, pero a partir de los 14 días de vida estos niveles disminuyen, probablemente porque no sean capaces de segregar correctamente melatonina. La relación entre corticoides y melatonina la analizaremos más adelante en la discusión.

#### 4.4. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LA MELATONINA EN RELACIÓN A LAS VARIABLES RESPIRATORIAS.

Antes de empezar con los modelos mixtos, vamos a examinar los datos de la melatonina en relación a distintos parámetros respiratorios. Hemos estudiado: si precisaron oxígeno suplementario ( $FiO_2 > 0.21$ ) el primer día de vida, si han precisado o no ventilación mecánica durante su ingreso, si precisaron o no administración de surfactante exógeno y los días totales de oxigenoterapia precisada.

▪ *Pacientes que precisaron  $O_2$  suplementario el primer día de vida ( $FiO_2 > 0.21$ ):*

Hemos analizado los pacientes que precisaron oxigenoterapia el primer día de vida para valorar en un futuro qué pacientes se podrían beneficiar del tratamiento con melatonina. Los pacientes que precisaron oxígeno ( $FiO_2 > 0.21$ ) presentaron niveles disminuidos de melatonina de manera generalizada, con diferencia más llamativa a los 28 días de vida.

<b>MELATONINA (pg/ml)</b> <b>sin oxígeno suplementario el primer día de vida</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	6.37	13.30	15.18	17.09	22.71
<b>Mediana</b>	5.59	14	14.8	17.6	21.87
<b>Mínimo</b>	2	2	6.2	5.41	8.9
<b>Máximo</b>	16	36.4	34.5	27.7	44.1
<b>Desviación Estándar</b>	4.10	10.29	8.45	7.73	11.79
<b>Intervalo de confianza</b>	3.21-9.52	5.39-21.22	8.68-21.68	11.14-23.03	13.64-31.77
<b>P25</b>	3.80	4.29	8.67	10.07	12.61
<b>P50</b>	5.59	14	14.8	17.6	21.87
<b>P75</b>	7.62	16.2	17.58	23.74	31.75

MELATONINA (pg/ml) con oxígeno suplementario el primer día de vida					
	RN	2 días	7 días	14 días	28 días
Media	4.50	11.52	13.69	11.59	13.83
Mediana	2.35	9.3	12.1	7.97	9.86
Mínimo	0.10	4.33	3.6	2	3
Máximo	14.20	23.05	30.18	38.6	52.7
Desviación Estándar	4.56	6.89	8.01	10.85	13.66
Intervalo de confianza	1.61-7.40	7.14-15.9	8.59-18.78	4.7-18.48	5.15-22.51
P25	2	5.47	7.56	4.2	4.77
P50	2.35	9.3	12.1	7.97	9.86
P75	7.57	17	18.12	19.25	17.84

Tablas 4.27 y 4.28. Descripción de la evolución de la melatonina según la FiO<sub>2</sub> administrada.

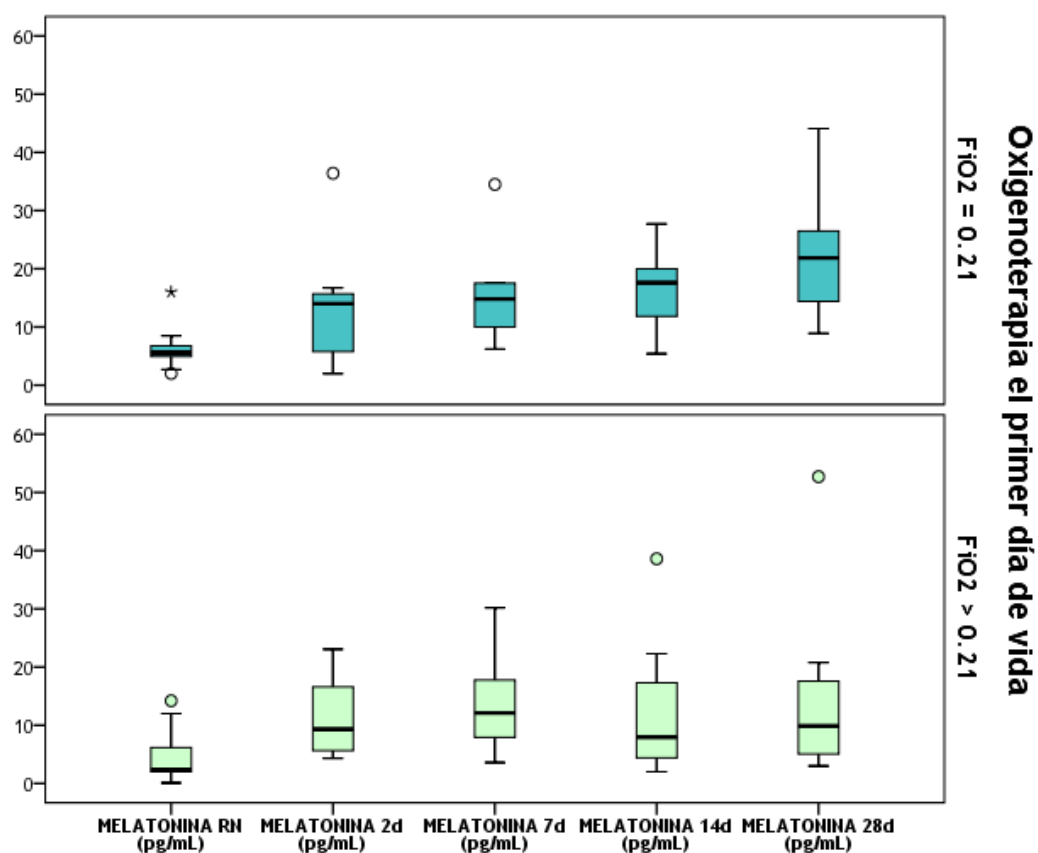


Figura 4.9. Diagrama de la evolución de la melatonina según la FiO<sub>2</sub> administrada el primer día de vida.

- Pacientes que han precisado ventilación mecánica invasiva:

<b>MELATONINA (pg/ml)</b> <b>si no precisaron ventilación mecánica invasiva</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	5.42	12.38	15.36	13.59	18.87
<b>Mediana</b>	4.92	12.1	14.3	11.84	17.07
<b>Mínimo</b>	2	2	6.2	2	3
<b>Máximo</b>	16	36.4	34.5	27.7	44.1
<b>Desviación Estándar</b>	4.08	9.05	8.53	8.51	10.92
<b>Intervalo de confianza</b>	3.16-7.68	7.36-17.39	10.63-20.09	8.88-18.31	12.82-24.92
<b>P25</b>	2	5.75	8.66	5.88	10.83
<b>P50</b>	4.95	12.1	14.3	11.84	17.07
<b>P75</b>	6.75	16.7	17.64	19.98	23.89

<b>MELATONINA (pg/ml)</b> <b>si han precisado ventilación mecánica invasiva</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	5.01	12.05	11.75	14.83	14.55
<b>Mediana</b>	2.4	11.8	13.25	11.2	5.7
<b>Mínimo</b>	0.1	4.6	3.6	2	4.2
<b>Máximo</b>	14.2	23	18.5	38.6	52.7
<b>Desviación Estándar</b>	5.43	6.92	11.82	13.46	19.07
<b>Intervalo de confianza</b>	-0.68-10.71	4.78-19.31	4.89-18.6	0.7-28.96	-5.4-34.57
<b>P25</b>	1.52	5.12	4.57	4.1	4.42
<b>P50</b>	2.4	11.8	13.25	11.2	5.7
<b>P75</b>	10.3	17.6	17.37	25.55	24.05

Tablas 4.29 y 4.30. Descripción de la evolución de la melatonina según el soporte respiratorio.

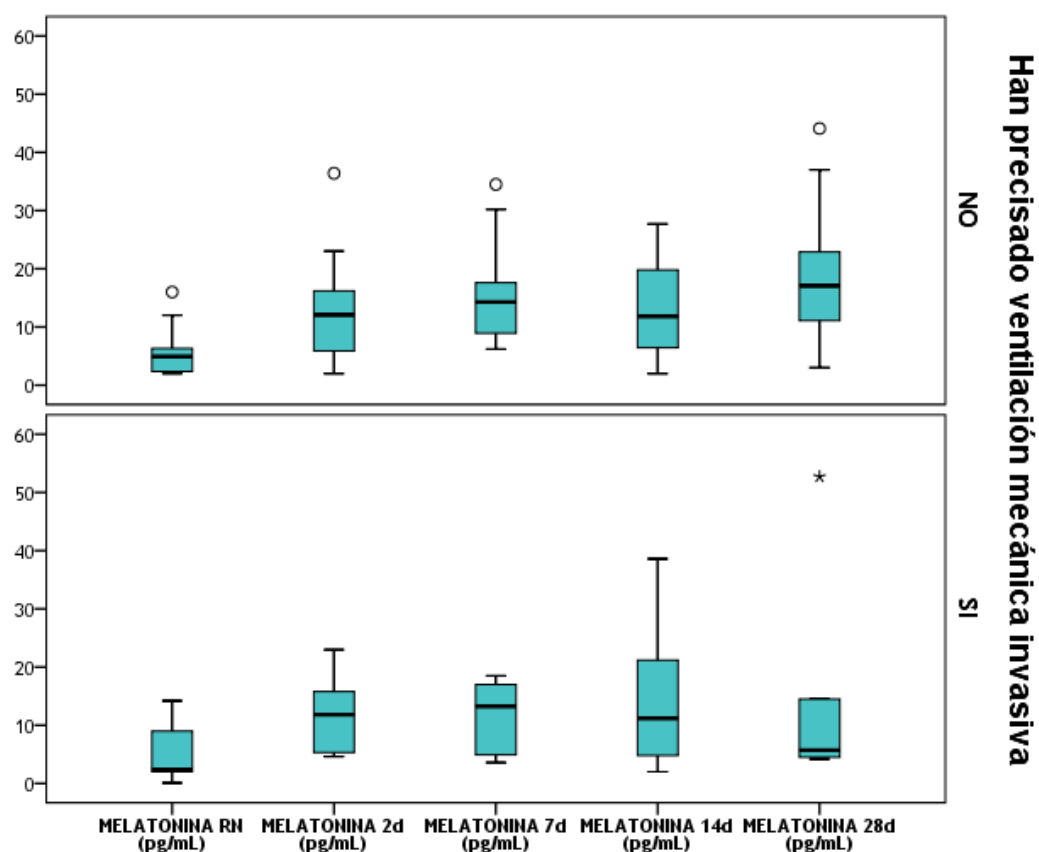


Figura 4.10. Diagrama de la evolución de la melatonina según el soporte respiratorio.

De todos nuestros pacientes, hubo sólo 11 pacientes que precisaron ventilación mecánica invasiva durante el primer mes de vida y 21 pacientes que no lo necesitaron. Estudiando estos dos grupos de pacientes hallamos niveles de melatonina similares los primeros dos días de vida en ambos grupos. A partir de la semana de vida, los prematuros que precisaron ventilación mecánica invasiva presentaron niveles medios de melatonina más bajos con descenso de los niveles a los 28 días de vida ( 14.55 pg/ml en los que sí precisaron ventilación mecánica frente a 18.87 pg/ml en los que no la precisaron).

- Pacientes que han precisado surfactante exógeno:

<b>MELATONINA (pg/ml)</b> <b>no precisaron surfactante exógeno</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	5.42	12.38	15.36	13.59	18.87
<b>Mediana</b>	4.92	12.1	14.3	11.84	17.07
<b>Mínimo</b>	2	2	6.2	2	3
<b>Máximo</b>	16	36.4	34.5	27.7	44.1
<b>Desviación Estándar</b>	4.08	9.05	8.53	8.51	10.92
<b>Intervalo de confianza</b>	3.16-7.68	7.36-17.39	10.63-20.09	8.88-18.31	12.82-24.92
<b>P25</b>	2	5.75	8.66	5.88	10.83
<b>P50</b>	4.95	12.1	14.3	11.84	17.07
<b>P75</b>	6.75	16.7	17.64	19.98	23.89

<b>MELATONINA (pg/ml)</b> <b>precisaron surfactante exógeno</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	5.01	12.05	11.75	14.83	14.55
<b>Mediana</b>	2.4	11.8	13.25	11.2	5.7
<b>Mínimo</b>	0.1	4.6	3.6	2	4.2
<b>Máximo</b>	14.2	23	18.5	38.6	52.7
<b>Desviación Estándar</b>	5.43	6.92	11.82	13.46	19.07
<b>Intervalo de confianza</b>	-0.68-10.71	4.78-19.31	4.89-18.6	0.7-28.96	-5.4-34.57
<b>P25</b>	1.52	5.12	4.57	4.1	4.42
<b>P50</b>	2.4	11.8	13.25	11.2	5.7
<b>P75</b>	10.3	17.6	17.37	25.55	24.05

Tablas 4.31 y 4.32. Descripción de la evolución de la melatonina según el surfactante administrado.

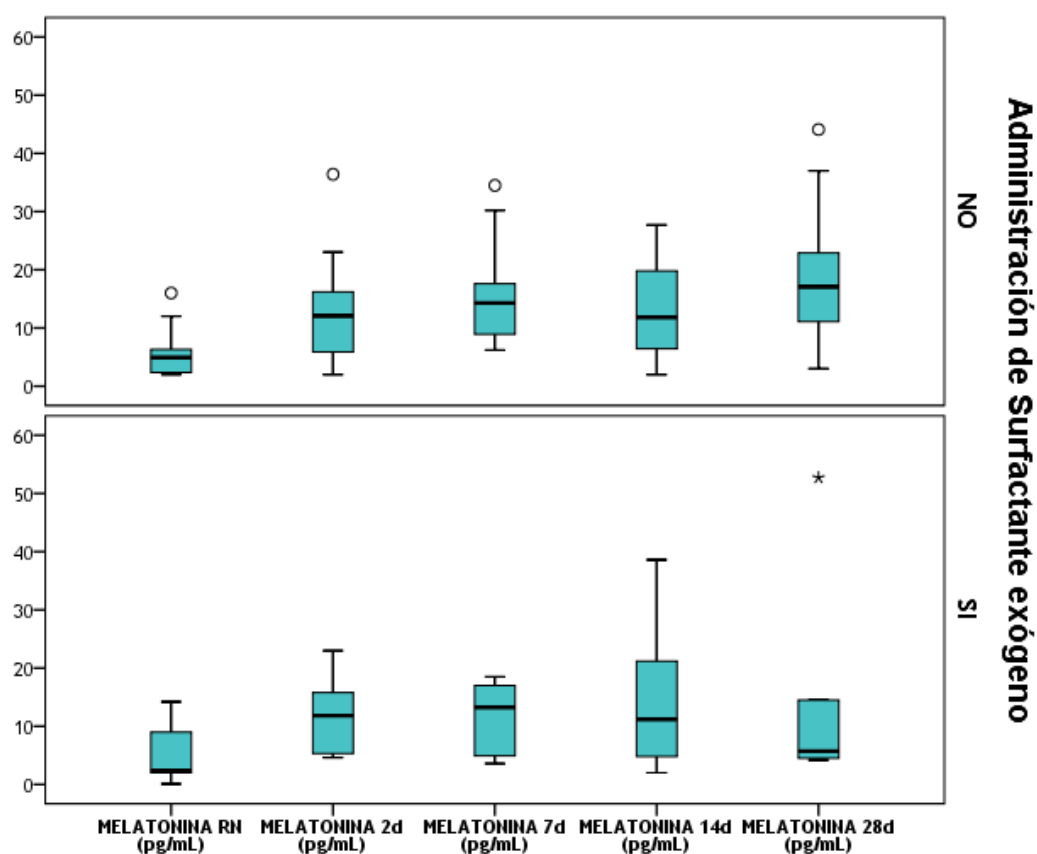


Figura 4.11. Diagrama de la evolución de la melatonina según el surfactante administrado.

Atendiendo a la administración de surfactante exógeno, encontramos dos grupos iguales que en la comparación anterior (ventilación mecánica), ya que en este caso todos los prematuros que fueron intubados y conectados a ventilación mecánica recibieron surfactante exógeno.



- Días totales de soporte respiratorio:

<b>MELATONINA (pg/ml)</b> <b>Reciben soporte respiratorio durante menos 16 días</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	3.7	10.08	17.94	12.74	19.22
<b>Mediana</b>	2.69	5.98	17.52	9	20.79
<b>Mínimo</b>	2	2	7.35	5.41	8.9
<b>Máximo</b>	6.75	23.05	30.18	27.7	37
<b>Desviación Estándar</b>	2	7.98	7.57	8.14	9.88
<b>Intervalo de confianza</b>	1.85-5.55	2.69-17.47	10.93-24.95	5.2-20.27	10.08-28.3
<b>P25</b>	2	2.84	11.47	6.95	10.83
<b>P50</b>	2.69	5.98	17.52	9	20.79
<b>P75</b>	5.59	16.7	24.25	19.98	23.89

<b>MELATONINA (pg/ml)</b> <b>Reciben soporte respiratorio durante 16-30 días</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	5.96	15.1	15.45	17.43	21.1
<b>Mediana</b>	4.60	13.65	12.15	17.75	17.58
<b>Mínimo</b>	0.10	4.33	6.2	5.88	4.2
<b>Máximo</b>	16	36.4	34.5	27.5	44.1
<b>Desviación Estándar</b>	5.73	11.32	10.27	7.50	13.31
<b>Intervalo de confianza</b>	-0.05-11.98	3.21-26.99	4.66-26.23	9.55-25.03	7.17-35.11
<b>P25</b>	1.52	6.25	8.45	11.52	13.72
<b>P50</b>	4.6	13.65	12.15	17.75	17.58
<b>P75</b>	10.37	20.87	22.5	23.6	30.9

<b>MELATONINA (pg/ml)</b> <b>Reciben soporte respiratorio durante más de 30 días</b>					
	<b>RN</b>	<b>2 días</b>	<b>7 días</b>	<b>14 días</b>	<b>28 días</b>
<b>Media</b>	6.21	12.1	10.33	14.4	13.61
<b>Mediana</b>	3.9	11.2	9.28	6.9	7.1
<b>Mínimo</b>	2	4.6	3.6	2	3
<b>Máximo</b>	14.2	23	17	38.6	52.7
<b>Desviación Estándar</b>	4.86	6.33	5.22	12.8	16.37
<b>Intervalo de confianza</b>	2.14-10.28	6.8-17.39	5.96-14.7	1.69-23.1	-0.07-27.3
<b>P25</b>	2.17	6.05	5.47	2.5	4.77
<b>P50</b>	3.9	11.2	9.28	6.9	7.1
<b>P75</b>	11.25	17	16.15	20.3	14.47

Tablas 4.33, 4.34 y 4.35. Descripción de la evolución de la melatonina según los días de soporte respiratorio.

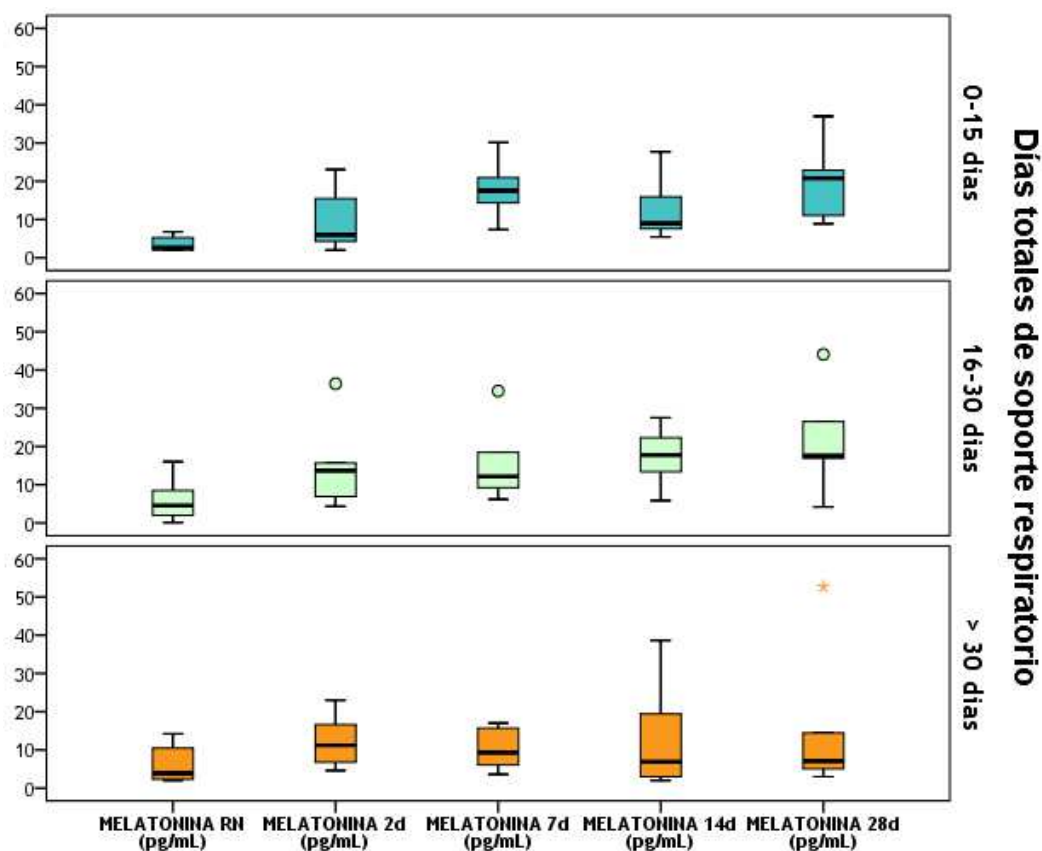


Figura 4.12. Diagrama de la evolución de la melatonina según los días de soporte respiratorio.

Los días de oxigenoterapia precisados son un indicador importante de patología pulmonar (es lo que define la enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar). En nuestro estudio, contamos con 15 pacientes que precisaron soporte respiratorio menos de 16 días, 7 pacientes entre 16-30 días y 10 pacientes que lo precisaron más de 30 días. Aunque estratificando en tres grupos las muestras son pequeñas, objetivamos que los pacientes que estuvieron menos de 30 días con soporte respiratorio presentaban niveles de melatonina mayores principalmente a partir de los 7 días de vida con un repunte importante a los 28 días de vida (niveles medios de 19.22 pg/ml). En cambio, los pacientes que

precisaron durante más tiempo algún tipo de soporte respiratorio fueron aquéllos que a los 28 días de vida presentaron niveles de melatonina más disminuidos (niveles medios de 13.61 pg/ml), aunque la diferencia se acusa ya desde los 14 días de vida.

▪ Displasia broncopulmonar:

Aunque el estudio no iba enfocado a la displasia broncopulmonar, se estudiaron también los niveles de melatonina en 5 pacientes que a los 60 días de vida continuaron ingresados en nuestro centro. De estos 5 pacientes, 2 de ellos fueron diagnosticados de displasia broncopulmonar. Encontramos que los pacientes con displasia broncopulmonar presentaban niveles muy disminuidos de melatonina (media 2 pg/ml) en comparación con los pacientes que no tenían este diagnóstico (media 7.2 pg/ml). Este dato se obtiene de una muestra muy pequeña, pero sería interesante hacer estudios posteriores más amplios.

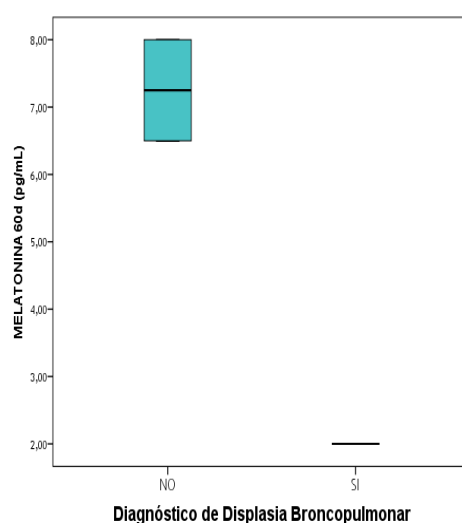


Figura 4.13. Diagrama de la melatonina a los 60 días de vida en la DBP.

#### 4.5. ANÁLISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES DE MELATONINA DURANTE EL PRIMER MES DE VIDA.

Para analizar el perfil de evolución (cambio) de determinados parámetros con la edad y las curvas de crecimiento, tradicionalmente se han utilizado modelos tales como el análisis de la varianza (ANOVA) y el análisis de la covarianza (ANCOVA). Sin embargo estos métodos son criticados por vulnerar el supuesto de independencia de las observaciones cuando se dispone de datos con medidas repetidas dentro de un mismo paciente. Para evitar este problema, en la actualidad se utilizan los modelos de regresión lineales con efectos mixtos. Éstos analizan los cambios en el comportamiento a través del tiempo y sirven para conocer si esos cambios se ven afectados cuando se analizan en diferentes grupos de pacientes.

La metodología de los modelos lineales mixtos permite al investigador estudiar tanto las diferencias intra-individuales como las inter-individuales de los parámetros de crecimiento (pendientes, intersecciones), por tanto conserva toda la información y la variabilidad en los datos cuando se examina la velocidad de los cambios en las variables dependientes, en nuestro caso los niveles de melatonina. La mayoría de los métodos para el diseño de medidas repetidas (por ejemplo ANOVA, regresión múltiple) sólo se centran en las diferencias de grupo en los patrones de cambio, pero las variaciones de los parámetros de la curva de crecimiento también pueden existir a nivel individual (Shek DT, 2011).

Esta metodología también permite que los predictores de crecimiento sean tanto variante en el tiempo como invariante en el tiempo: variante en el tiempo se refiere a los predictores independientes que cambian con la edad o momento de estudio (soporte respiratorio,  $\text{FiO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , etc.) e invariantes en el tiempo serán aquellos que se mantienen constantes en el tiempo (como el sexo, tipo de parto, etc.).

Como los datos que tenemos son medidas repetidas dentro de un mismo sujeto, con variabilidad en el tiempo, medido en términos de varianza diferente dentro de cada sujeto, decidimos utilizar este método para analizar los datos y su evolución a lo largo del primer mes de vida.

Los datos se han analizado con el programa estadístico SAS 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

#### Paso 1. Estudio de la variabilidad intra-sujeto y variabilidad entre-sujetos:

El modelo de regresión de efectos mixtos sin incluir ninguna variable explicativa ni la edad, mostró que el valor promedio estimado de los niveles de melatonina a lo largo del primer mes de vida sería de 12.05 pg/ml (IC 95% 9.87-14.22). El coeficiente de correlación intra-clase (CCI) estimado es de 19.2 pg/ml (IC 95% 7.4-41.56), indicando que aproximadamente el 20% de la variabilidad en los niveles de melatonina podrían deberse a diferencias entre sujetos. El valor de CCI es relativamente bajo, lo que indicaría que la estabilidad de los niveles de melatonina no son estables en el tiempo, es decir, podrían existir cambios en los niveles con la edad de los pacientes.

En el siguiente gráfico se muestran los niveles de melatonina de cada paciente en cada momento. Aunque parezca un poco confusa es bastante descriptiva y nos da el patrón general de la evolución de la melatonina.

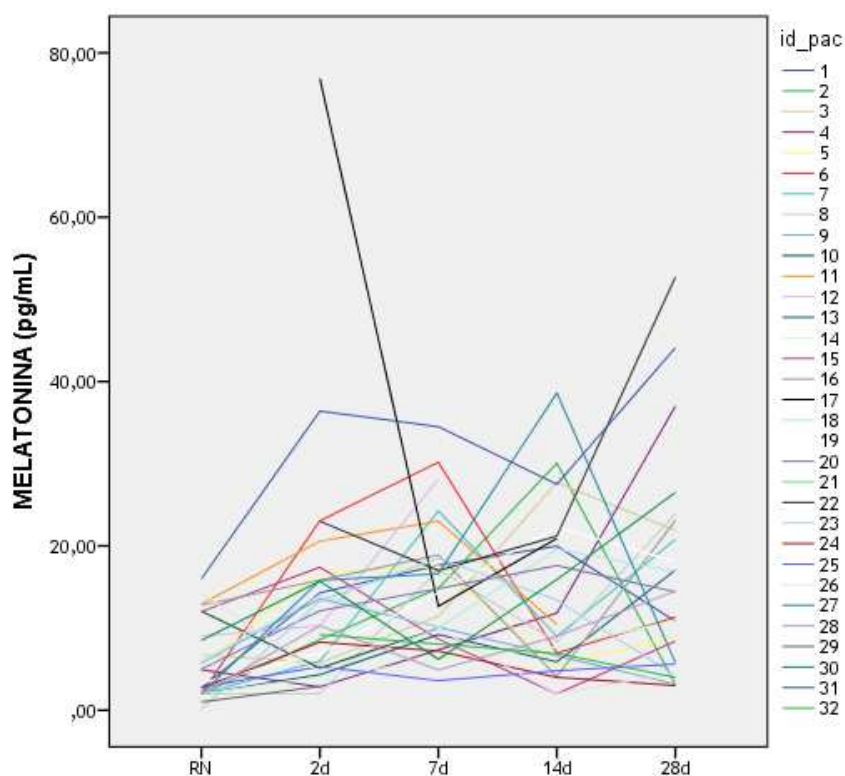


Figura 4.14. Gráfico de niveles de melatonina de manera evolutiva en los 32 pacientes.

En este gráfico podemos analizar pacientes separadamente. Los datos más relevantes así obtenidos serían los siguientes:

- El *paciente 9* presentó unos niveles en general disminuidos a lo largo del primer mes. Este paciente fue un RNPT de 32 semanas de edad gestacional, con retraso del crecimiento intrauterino, al que se le retiró el oxígeno suplementario a los 12 días de vida.
- El *paciente 15* a los 14 días de vida, muestra un valor significativamente menor (2 pg/ml). Podría estar relacionado con que presentó una enterocolitis necrotizante en ese momento. A los 28 días remontó hasta 8.4 pg/ml.
- En el *paciente 17* vemos una línea de crecimiento distinta al resto de los pacientes desde el nacimiento (muy elevada de 116.08 pg/ml) y a los 2 días de vida (continuaba estando elevada: 76.86 pg/ml), para posteriormente normalizarse. Analizando su historia clínica, se sospechó una corioamnionitis

por rotura de bolsa prolongada y fiebre materna intraparto, con aumento de los reactantes de fase aguda.

- Las *pacientes 23 y 24*. Se trata de dos hermanas gemelas que presentaron llamativamente niveles más bajos de melatonina durante todo su primer mes de vida, sobretodo la paciente 24, que desarrolló una displasia broncopulmonar.
- Los *pacientes 25 y 26*, también dos hermanos gemelos, RNPT de 24 semanas de edad gestacional. Presentaron niveles de melatonina durante todo el primer mes de vida por debajo de la media. El dato más interesante lo vemos a los 28 días de vida (5.6 pg/ml y 4.5 pg/ml). Ambos presentaron una enfermedad de membrana hialina severa, precisando ventilación mecánica durante 45 días; el paciente 25, desarrolló posteriormente una displasia broncopulmonar, con niveles de melatonina de 2 pg/ml a los 60 días de vida; el paciente 26 no la desarrolló y sus niveles de melatonina aumentaron hasta 6.5 pg/ml a los 60 días de vida.
- Los *pacientes 27 y 28*, también dos hermanos gemelos, RNPT de 25 semanas de edad gestacional. Presentaron niveles de melatonina durante todo el primer mes de vida por debajo de la media, más relevante a los 28 días de vida. Ambos presentaron una enfermedad de membrana hialina severa, con ventilación mecánica durante 35 y 25 días respectivamente. Los dos desarrollaron displasia broncopulmonar moderada, objetivándose niveles de melatonina de 2 pg/ml a los 60 días de vida.
- El *paciente 29*, de 24 semanas de edad gestacional, falleció a los 4 días de vida por enfermedad de membrana hialina severa. Presentó niveles de melatonina de 1 y 2.4 pg/ml al nacimiento y a los dos días de vida respectivamente (muy inferiores a la media).
- La *paciente 32*, que preciso oxigenoterapia durante 35 días, sin llegar a desarrollar displasia broncopulmonar, presentó un trazo descendente de melatonina con niveles de 7.8 pg/ml a los 60 días de vida.



### Paso 2. Perfil de evolución de los niveles de melatonina:

El gráfico siguiente muestra la evolución de los niveles de melatonina para cada edad de observación:

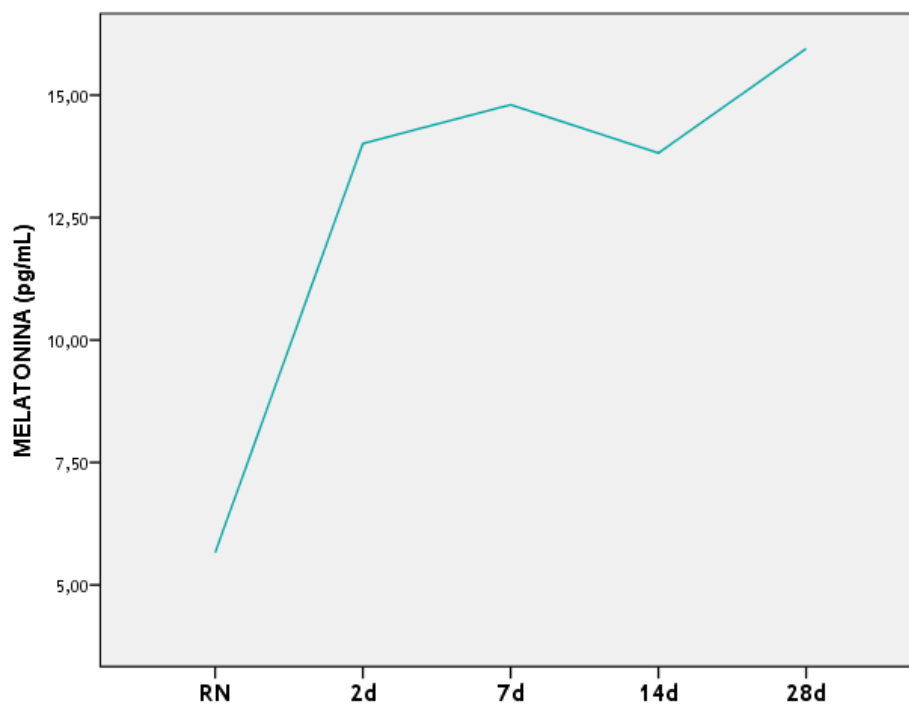


Figura 4.15. Gráfico de la evolución de la melatonina en el primer mes de vida en el RNPT con distrés respiratorio.

Fuente	Coeficiente	Sig.	Intervalo de confianza (95%)	
			Limite inf	Límite sup
Interacción	6.32	.000	3.83	8.80
Edad	2.56	.000	1.32	3.79
Edad <sup>2</sup>	-0.22	.001	-0.35	-0.09
Edad <sup>3</sup>	0.005	.003	0.002	0.008

Tabla 4.36. Modelo de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, en el primer mes de vida.

El modelo de efectos mixtos mostró que hay una contribución significativa por parte de las componentes lineal ( $p < 0,001$ ), cuadrática ( $p = 0,001$ ) y cúbica ( $p = 0,003$ ).

El valor estimado para los niveles de melatonina en el nacimiento sería de 6.32 pg/ml (IC 95%: 3.83 – 8.8 pg/ml). El efecto positivo de la pendiente lineal ( $\beta = 2.56$ ,  $p < 0.001$ ) sugiere un aumento al principio. El efecto negativo de la componente cuadrática ( $\beta = -0.22$ ,  $p = 0.001$ ) indica una deceleración en la tasa de crecimiento (inicialmente aumenta y llega a descender). Sin embargo el efecto positivo de la componente cúbica ( $\beta = 0.005$ ,  $p = 0.003$ ) revela que esa deceleración gradualmente va disminuyendo con la edad. No se han encontrado diferencias individuales para las componentes que definen las curvas de crecimiento.

Con la tabla anterior hemos comprobado cómo la edad influye en la evolución de la melatonina y se podrían establecer unas curvas de crecimiento con los niveles de melatonina. De tal manera obtenemos la ecuación que nos daría la curva de melatonina en los prematuros con distrés respiratorio en su primer mes de vida (la edad en días):

$$\text{Melatonina} = 6.32 + 2.56 \times \text{Edad} - 0.22 \times \text{Edad}^2 + 0.005 \times \text{Edad}^3$$

Por tanto, los niveles de melatonina en los recién nacidos prematuros con distrés respiratorio, en el primer mes de vida, presentan un crecimiento cúbico. Inicialmente existe un crecimiento lineal, hasta los 2 días de vida; entre los 2 y los 14 días de vida se ralentiza y disminuye este crecimiento, para finalmente aumentar en la segunda quincena de vida. El modelo cúbico sirve para resumir el cambio individual en toda la muestra.

### Paso 3. Estudio de la evolución según diferentes factores:

El tercer paso de este modelo de regresión añade predictores. Para probar el efecto predictor de la forma de las trayectorias individuales de crecimiento, una variable dicotómica se examinó como una covariable invariante en el tiempo para explorar las diferencias de grupo en el cambio en el tiempo. Se examina por tanto si la variable es un predictor de la intersección, sus parámetros lineales, cuadráticos y cúbicos. Los predictores que hemos añadido son: ritmo circadiano, sexo, corticoides prenatales, oxigenoterapia, hipercapnia y soporte respiratorio.

a. **Ritmo circadiano:** el primer dato a analizar será si existe un ritmo circadiano en la secreción de melatonina de nuestros pacientes. Dividimos según la hora de obtención de la muestra, durante el día (9-21h) o por la noche (21-9h):

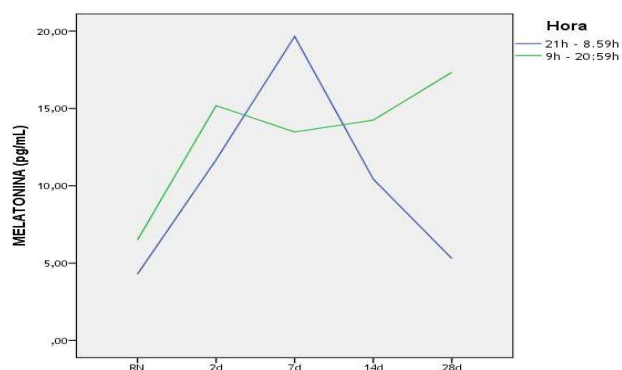


Figura 4.16. Gráfico de evolución de la melatonina según la hora.

Fuente	Coeficiente	Sig.	Intervalo de confianza (95%)	
			Límite inf	Límite sup
Interacción	9.040	.000	4.8887	13.192
Hora	-4.646	.168	-11.299	2.006
Hora*edad	2.082	.283	-1.745	5.9099
Hora*edad <sup>2</sup>	-0.187	.392	-0.621	0.245
Hora*edad <sup>3</sup>	0.003	.503	-0.007	0.0145

Tabla 4.37. Modelo de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según la hora.

No se objetiva efecto del ritmo circadiano en el perfil de los niveles de melatonina, salvo a los 28 días, que si habría una discordancia con disminución de los niveles medios por la noche. Esto no concuerda con la regulación y síntesis de melatonina, puesto que cabría esperar mayor secreción nocturna. Aún así, no es estadísticamente significativo aplicando el modelo de regresión lineal mixto.

Vemos cómo a los 14 y 28 días de vida fueron muy pocos los pacientes en los que se obtuvieron las muestras por la noche (solamente 3 en cada grupo). Tan sólo el 23% de las muestras de melatonina se obtuvieron por la noche (entre las 21h-08:59h) y la media de este grupo es bastante más baja (9.97 pg/ml, en comparación con 13.60 pg/ml), aunque no es significativo.

Momento de estudio	Hora	Media	Desv. Típica	Mediana	Mínimo	Máximo	Número de pacientes
RN	21- 8:59	4.28	3.71	2	1	12.93	11
	9-20:59	6.49	4.89	5.25	0.10	16	18
	Todas	5.65	4.54	4.1	0.1	16	29
2 días	21- 8:59	11.67	10.42	9.29	2.00	36.40	10
	9-20:59	15.17	16.07	13.3	2.84	76.86	19
	Todas	13.97	14.28	10.3	2.00	76.86	29
7 días	21- 8:59	19.65	10.98	20	6.10	34.50	6
	9-20:59	13.48	6.46	13.47	3.60	30.18	22
	Todas	14.80	7.84	14.55	3.60	34.50	28
14 días	21- 8:59	10.43	7.40	13.4	2.00	15.90	3
	9-20:59	14.24	9.96	9.72	2.00	38.60	24
	Todas	13.81	9.67	10.45	2.00	38.60	27
28 días	21- 8:59	5.3	0.7	5.6	4.50	5.80	3
	9-20:59	17.33	13.12	14.5	3.00	52.70	23
	Todas	15.95	12.92	12.86	3.00	52.70	26
Total	21- 8:59	9.97	9.42	5.98	1.00	36.40	33
	9-20:59	13.60	11.25	11.39	0.1	76.86	106
	Todas	12.74	10.92	10	0.1	76.86	139

Tabla 4.38. Descripción de los niveles de melatonina según la hora de recogida de la muestra.

b. **Sexo:** analizamos posteriormente si encontramos diferencias entre niños y niñas:

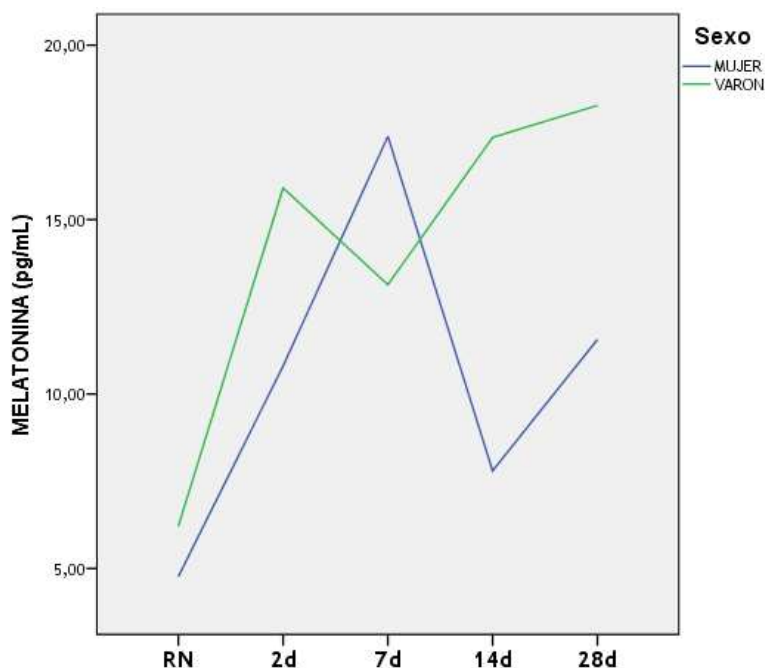


Figura 4.17. Gráfico de evolución de la melatonina según el sexo.

Fuente	Coeficiente	Sig.	Intervalo de confianza (95%)	
			Límite inf	Límite sup
Interacción	9.395	.000	5.0183	13.773
Edad	1.423	.160	-0.5759	3.422
Edad <sup>2</sup>	-0.096	.362	-0.306	0.1132
Edad <sup>3</sup>	0.002	.431	-0.003	0.007
Sexo	-5.11	.154	-12.20	1.977
Sexo*edad	2.906	.075	-0.3026	6.115
Sexo*edad <sup>2</sup>	-0.338	.050	-0.677	-0.0002
Sexo*edad <sup>3</sup>	0.008	.050	-2.801	0.0166

Tabla 4.39. Modelo de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según el sexo.

Como apreciamos en la gráfica, existen diferencias entre sexos, inter-sujetos, a lo largo del primer mes de vida, aunque los grupos sean heterogéneos (tenemos 12 niñas frente a 20 niños). Los datos analizados con el método estadístico del modelo de regresión lineal mixto presentan un crecimiento inicialmente similar (de hecho no hay diferencias significativas), pero utilizando las medidas cuadráticas y cúbicas, vemos que sí hay diferencias significativas entre los distintos sexos,  $p < 0.05$ .

Es un dato muy interesante, ya que como vemos en la gráfica, las mujeres secretaron menos melatonina. Esta diferencia se da principalmente en la segunda quincena de vida, mientras que los varones presentaron niveles mucho más elevados.

Moment o de estudio	Sexo	Media	Desv. Típica	Media	Mínimo	Máximo	Número de pacientes
RN	Mujer	4.76	4.50	2	0.1	12.93	11
	Varón	6.20	4.61	4.96	1.00	16.00	18
	Todos	5.65	4.54	4.1	0.1	16.00	29
2 días	Mujer	10.80	6.85	9.2	2.00	23.05	11
	Varón	15.90	17.25	12.83	2.84	76.86	18
	Todos	13.97	14.28	10.30	2.00	76.86	29
7 días	Mujer	17.38	8.44	17.52	6.10	30.18	11
	Varón	13.13	7.19	12.65	3.60	34.50	17
	Todos	14.80	7.84	14.55	3.60	34.50	28
14 días	Mujer	7.80	2.69	7.33	4.00	13.40	10
	Varón	17.35	10.58	19.6	2.00	38.60	17
	Todos	13.81	9.67	10.45	2.00	38.60	27
28 días	Mujer	11.56	7.58	10.9	3.00	23.89	9
	Varón	18.27	14.69	14.50	3.17	52.70	17
	Todos	15.95	12.92	12.86	3.00	52.70	26
Total	Mujer	10.47	7.51	8.95	0.1	30.18	52
	Varón	14.10	12.37	12.00	1.00	76.86	87
	Todos	12.74	10.92	10	0.1	76.86	139

Tabla 4.40. Descripción de los niveles de melatonina según el sexo.

c. Si se administraron o no **corticoides maternos prenatalmente**:

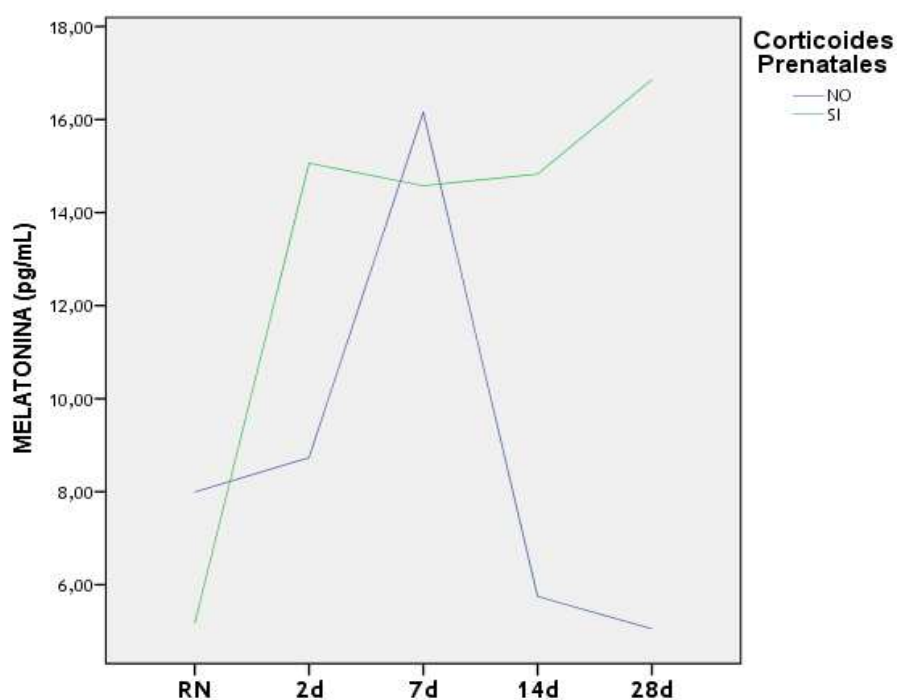


Figura 4.18. Gráfico de evolución de la melatonina según la administración de corticoides prenatales.

Fuente	Coeficiente	Sig.	Intervalo de confianza (95%)	
			Límite inf	Límite sup
Interacción	7.520	.000	3.751	11.290
Edad	2.528	.005	0.7743	4.281
Edad <sup>2</sup>	-0.217	.020	-0.401	-0.033
Edad <sup>3</sup>	0.004	.031	.0004	.0095
CC prenatales	-0.840	.855	-10.02	8.343
CC prenatales *edad	.2151	.925	-4.304	4.734
CC prenatales *edad <sup>2</sup>	-0.076	.749	-.567	.410
CC prenatales *edad <sup>3</sup>	0.002	0.72	-0.010	.014

Tabla 4.41. Modelo de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según la administración de corticoides prenatales.

La administración de corticoides prenatales no es en sí una variable respiratoria, pero su administración previa al parto (como hemos visto en la introducción) produce un aumento en la producción de surfactante pulmonar. Según los datos obtenidos con el modelo de regresión lineal mixto, no podríamos relacionar directamente los niveles de melatonina con la administración o no de surfactante; pero la tendencia en la gráfica, es que los pacientes a los que no se les llegó a administrar corticoides antes del parto mostraron niveles más altos de melatonina en el momento del nacimiento. Estos mismos pacientes sufrieron un descenso brusco de los niveles de melatonina a partir de los 14 días de vida. Aunque no sea significativo, posiblemente con un número mayor de individuos se podría haber confirmado.

Moment o de estudio	CC prenatal	Media	Desv. Típica	Media	Mínimo	Máximo	Número de pacientes
RN	No	7.99	5.91	9.03	1.00	14.20	5
	Si	5.17	4.20	3.7	0.1	16.00	24
	Total	5.65	4.54	4.1	0.1	16.00	29
2 días	No	8.73	7.16	5.3	2.90	20.57	5
	Si	15.06	15.23	12.7	2.00	76.86	24
	Total	13.97	14.28	10.30	2.00	76.86	29
7 días	No	16.15	11.35	16.45	3.60	28.13	4
	Si	14.57	7.41	14.55	4.90	34.50	24
	Total	14.80	7.84	14.55	3.60	34.50	28
14 días	No	5.75	4.30	4.80	2.00	10.45	3
	Si	14.82	9.73	12.62	2.00	38.60	24
	Total	13.81	9.67	10.45	2.00	38.60	27
28 días	No	5.05	0.77	5.05	4.50	5.60	2
	Si	16.85	13.05	14.45	3.00	52.70	24
	Total	15.95	12.92	12.86	3.00	52.70	26
Total	No	9.24	7.60	5.60	1.00	28.13	19
	Si	13.29	11.29	10.86	0.1	76.86	120
	Total	12.74	10.92	10	0.1	76.86	139

Tabla 4.42. Descripción de los niveles de melatonina según la administración de corticoides prenatales.



d. Con la variable  $\text{FiO}_2$ , la fracción inspirada de oxígeno suplementario que precisaron en cada momento, hemos realizado el análisis dividiendo de manera cualitativa:  $\text{FiO}_2 = 21\%$  o  $\text{FiO}_2 > 21\%$ .

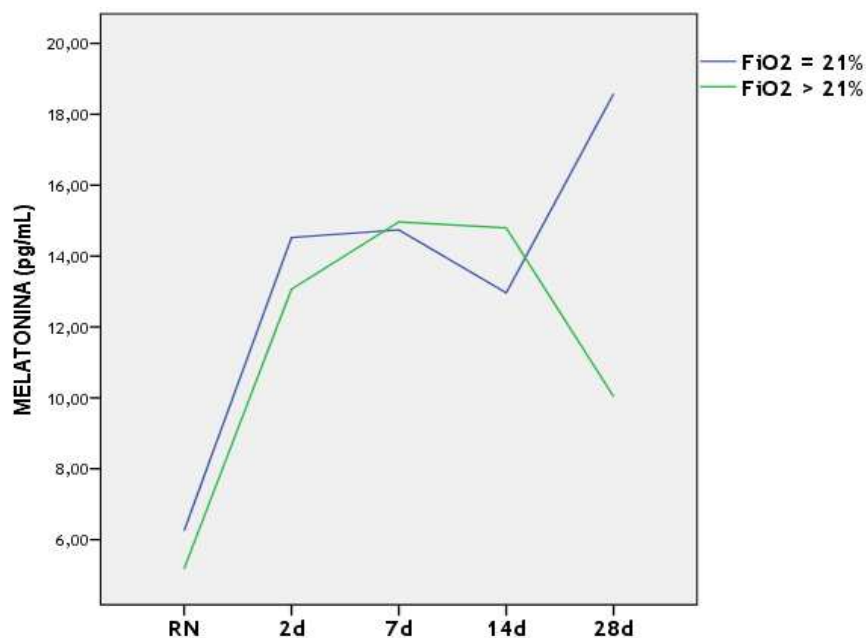


Figura 4.19. Gráfico de evolución de la melatonina según la  $\text{FiO}_2$ .

Fuente	Coeficiente	Sig.	Intervalo de confianza (95%)	
			Límite inf	Límite sup
Interacción	7.070	.003	2.454	11.686
Edad	2.348	.090	-.378	5.076
Edad <sup>2</sup>	-0.171	.253	-.467	0.124
Edad <sup>3</sup>	0.003	.369	-.004	0.010
$\text{FiO}_2$	0.674	.835	-5.728	7.076
$\text{FiO}_2 \cdot \text{edad}$	0.309	.861	-3.199	3.818
$\text{FiO}_2 \cdot \text{edad}^2$	-0.090	.636	-0.467	0.287
$\text{FiO}_2 \cdot \text{edad}^3$	0.003	.514	-0.006	0.012

Tabla 4.43. Modelo de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según la  $\text{FiO}_2$ .

No hay diferencias significativas intra-sujeto entre la melatonina en cada momento y la administración de oxígeno probablemente por no tener suficientes pacientes. La tendencia del gráfico parece mostrar una discordancia especialmente entre el 14 y el 28 día de vida. Esto nos indicaría que la necesidad de oxígeno suplementario más allá de los 14 días de vida podría relacionarse con menores niveles de melatonina. El número de pacientes que tenemos en nuestro estudio no es suficiente para establecer esta relación pero sí para sugerir una tendencia.

En la siguiente tabla objetivamos los datos descriptivos y el número de casos en cada momento de estudio:

Momento de estudio	FiO2 >21%	Media	Desv. Típica	Media	Mínimo	Máximo	Número de pacientes
RN	No	6.24	3.99	5.59	2	16	13
	Si	5.40	4.95	2.70	0.10	14.20	17
	Total	5.76	4.51	4.51	0.10	16	30
2 días	No	10.85	6.38	10.29	2	23	17
	Si	13.51	10.05	11.80	2.9	36.40	10
	Total	11.84	7.85	10.3	2	26.4	27
7 días	No	14.73	7.55	14.55	6.1	34.5	20
	Si	15.29	9.74	16.6	3.6	30.18	7
	Total	14.88	7.98	14.8	3.6	34.5	27
14 días	No	12.46	8.04	9.72	2	27.7	16
	Si	14.79	12.95	9	2	38.6	9
	Total	13.3	9.88	9	2	38.6	25
28 días	No	18.57	14.25	16.98	3	52.7	18
	Si	10.03	6.72	7.1	4	23.1	8
	Total	15.95	12.92	12.86	3	52.7	26
Total	No	13.02	9.60	10.64	2	52.7	84
	Si	10.73	9.36	9	0.1	38.6	51
	Total	12.16	9.54	9.9	0.1	52.7	135

Tabla 4.44. Descripción de los niveles evolutivos de melatonina según la FiO<sub>2</sub>.

e. **Hipercapnia:** el siguiente predictor añadido es la presión parcial de  $\text{CO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ . Hemos dividido en dos grupos, diferenciando entre hipercapnia y normocapnia (mayor de 45 mmHg o menor de 45 mmHg, respectivamente):

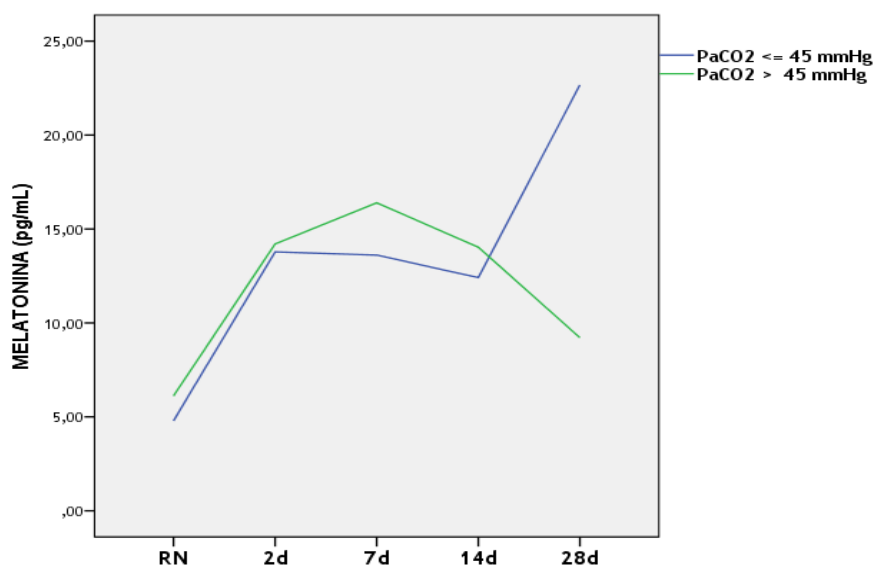


Figura 4.20. Gráfico de evolución de la melatonina según la  $\text{PaCO}_2$ .

Fuente	Coeficiente	Sig.	Intervalo de confianza (95%)	
			Límite inf	Límite sup
Interacción	6.670	.003	2.401	10.931
Edad	2.804	.017	0.511	5.097
Edad <sup>2</sup>	-0.23	.050	-0.478	0.0004
Edad <sup>3</sup>	0.005	.085	-0.001	0.0109
$\text{PaCO}_2$	1.517	.647	-5.053	8.088
$\text{PaCO}_2 \cdot \text{edad}$	-0.36	.835	-3.836	3.104
$\text{PaCO}_2 \cdot \text{edad}^2$	-0.01	.998	-0.374	0.373
$\text{PaCO}_2 \cdot \text{edad}^3$	0.001	.839	-0.008	0.010

Tabla 4.45. Modelo de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según la  $\text{PaCO}_2$ .

Con la presión parcial de  $\text{CO}_2$  ocurre algo similar a lo que vimos anteriormente con la  $\text{FiO}_2$ . No se encuentran diferencias significativas a lo largo de la evolución entre el nivel de la melatonina y la presión parcial de  $\text{CO}_2$  en cada momento. Aún así, en la gráfica se aprecia una tendencia a la normocapnia en los sujetos que presentan mayores niveles de melatonina, comparando con los pacientes con hipercapnia en los que se objetivaron niveles más bajos de melatonina.

En la siguiente tabla se muestran los datos descriptivos en los grupos y en cada momento, así como el número total de sujetos en cada día de estudio:

Momento de estudio	$\text{PCO}_2$	Media	Desv. Típica	Media	Mínimo	Máximo	Número de pacientes
RN	$\leq 45$	5.17	4.64	2.7	0.1	14.2	11
	$> 45$	6.11	4.52	4.92	1	16	19
	Total	5.76	4.51	4.51	0.1	16	30
2 días	$\leq 45$	9.64	4.76	9.74	2	16.7	14
	$> 45$	14.2	9.88	13.57	2.84	36.4	13
	Total	11.84	7.85	10.3	2	36.4	27
7 días	$\leq 45$	13.61	7.08	12.88	3.6	28.13	16
	$> 45$	16.73	9.16	14.84	6.1	34.5	11
	Total	14.88	7.98	14.8	3.6	34.5	27
14 días	$\leq 45$	11	7.34	8.65	4	22.3	6
	$> 45$	14.03	10.62	10.45	2	38.6	19
	Total	13.3	9.88	9	2	38.6	25
28 días	$\leq 45$	22.67	17.03	17.5	3	52.7	10
	$> 45$	9.21	6.20	7.1	3.17	23.1	12
	Total	15.33	13.83	11.07	3	52.7	22
Total	$\leq 45$	12.32	10.27	10	0.1	52.7	57
	$> 45$	11.64	9.04	8.95	1	38.6	74
	Total	11.94	9.56	9.2	0.1	52.7	131

Tabla 4.46. Descripción de los niveles evolutivos de melatonina según la  $\text{PaCO}_2$ .

f. Necesidad o no de **ventilación mecánica (invasiva y no invasiva)** en cada momento del estudio comparado con los niveles de melatonina.

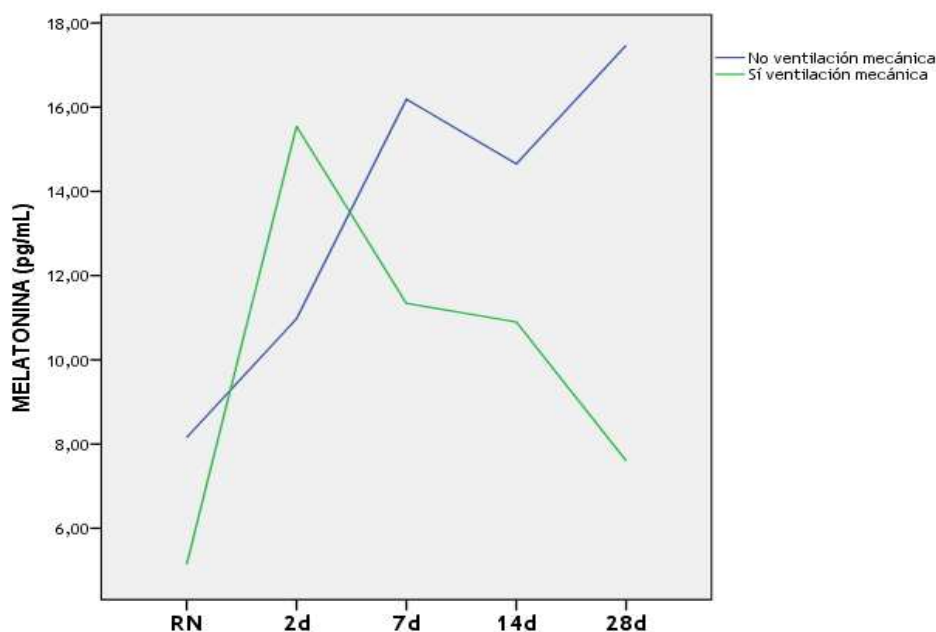


Figura. 4.21. Gráfico de evolución de la melatonina según la necesidad de ventilación mecánica.

Fuente	Coeficiente	Sig.	Intervalo de confianza (95%)	
			Límite inf	Límite sup
Interacción	7.292	.000	3.400	11.183
Edad	3.499	.007	0.988	6.009
Edad <sup>2</sup>	-0.34	.021	-0.635	-0.054
Edad <sup>3</sup>	0.007	.037	0.0004	0.0154
Ventilación mecánica	-0.259	.948	-8.221	7.702
Ventilación mecánica *edad	-1.330	.467	-4.949	2.288
Ventilación mecánica *edad <sup>2</sup>	0.170	.374	-0.2091	0.550
Ventilación mecánica *edad <sup>3</sup>	0.001	.839	-0.008	0.010

Tabla 4.47. Modelo de regresión lineal con efectos mixtos de los niveles de melatonina, según la ventilación mecánica.

La gráfica que muestra los niveles de melatonina según los pacientes hayan recibido o no ventilación mecánica se caracteriza por presentar un pico de niveles medios de melatonina el 2º día de vida en los pacientes que sí precisaron ventilación mecánica. Pero en estos mismos pacientes se objetiva un descenso posterior muy acusado, sobre todo entre los 14 y 28 días de vida. Probablemente este aumento inicial se deba a la reserva de melatonina materna, como veremos más adelante en la discusión. Los datos no son significativos, probablemente por precisar una mayor muestra de pacientes (a los 28 días de vida sólo cuatro pacientes precisan ventilación mecánica.)

En la tabla siguiente mostramos cómo se comportan los niveles de melatonina en estos dos grupos (precisan o no ventilación mecánica) a lo largo del tiempo estudiado y sus datos descriptivos:

Momento de estudio	V ent. Mecánica	Media	Desv. Típica	Media	Mínimo	Máximo	Número de pacientes
RN	No	8.15	4.62	9.03	2	12.78	5
	Si	5.29	4.42	3.3	0.1	16	25
	Total	5.76	4.51	4.51	0.1	16	30
2 días	No	10.97	10.05	8.13	2	36.40	10
	Si	12.34	6.53	13.3	2.9	23.05	17
	Total	11.84	7.85	10.3	2	36.4	27
7 días	No	16.37	8.44	17	6.1	34.5	19
	Si	11.34	5.72	12.35	3.6	18.88	8
	Total	14.88	7.98	14.8	3.6	34.5	27
14 días	No	14.34	8.51	12.62	2	30.07	20
	Si	10.9	13.78	5.85	2	38.6	6
	Total	13.54	9.76	9.72	2	38.6	26
28 días	No	17.46	13.42	15.65	3	52.7	22
	Si	7.6	4.63	5.7	4.5	14.5	4
	Total	15.95	12.92	12.86	3	52.7	26
Total	No	14.9	10.33	12.07	2	52.7	76
	Si	8.8	7.13	6.32	0.1	38.6	60
	Total	12.21	9.53	9.92	0.1	52.7	136

Tabla 4.48. Descripción de los niveles evolutivos de melatonina según la ventilación mecánica.

## 5. DISCUSIÓN:

### 5.1. CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS PERINATALES.

De alguna manera ya hemos comentado la importancia de la prematuridad debido al aumento de la supervivencia en el momento actual y a que los RNMBP, menores de 1500 g de peso al nacimiento, concentran los mayores índices de morbi-mortalidad infantil con una alta demanda de los servicios de salud a lo largo de su vida.

En nuestro estudio se ha evaluado a 32 recién nacidos prematuros nacidos en el Hospital de La Moraleja, de Madrid. De todos nuestros casos, el 50% presentaban un peso menor de 1500 g (el mínimo peso al nacimiento registrado entre los pacientes fue de 700 g). La distribución fue de la siguiente forma: 7 RN (22%) fueron extremadamente prematuros (menores de 28 semanas de gestación al nacimiento); 19 pacientes (59%) fueron RN muy prematuros (menores de 32 semanas de gestación al nacimiento) y 13 pacientes fueron RN prematuros tardíos (mayores de 33 semanas de gestación al nacimiento).

Es destacable el porcentaje tan elevado de varones, 20 niños (un 62.5%) en comparación al 12% de las niñas. En un trabajo publicado recientemente realizado sobre 2549 neonatos, en 2012, un equipo australiano descubrió que los varones prematuros suelen tener una tasa de supervivencia más baja que las mujeres, sobre todo los nacidos antes de la semana 27 o 28 de gestación (Kent AL, 2012). Se podría explicar porque los andrógenos tienen un efecto negativo sobre la producción de las proteínas del surfactante y esto conllevaría un aumento de la gravedad de la patología respiratoria, entre otros.

La administración materna de corticoides previa al parto para favorecer la maduración pulmonar fetal se inició en la década de los 80, aunque los índices de seguimiento de esta medida han aumentado en los últimos años. Está demostrado

que la inducción farmacológica de la madurez pulmonar fetal con corticoides es la intervención que más ha cambiado el pronóstico de los prematuros (Riley CA, 2011), ya que no sólo reducen la mortalidad neonatal y maduran el pulmón, sino también el aparato digestivo (menor tasa de enterocolitis necrotizante), cardiovascular (mejor estabilidad hemodinámica), neurológico (menor tasa de HIV) y renal (menor pérdida salina). Las ventajas e inconvenientes de los corticoides han sido revisadas ampliamente y su uso va generalizándose en Europa de acuerdo con las recomendaciones internacionales (Valls i Soler A, 2003). En nuestro hospital esta práctica está protocolizada por los obstetras con un cumplimiento adecuado ya que de todos nuestros pacientes, el 85% recibieron maduración pulmonar con corticoides maternos al menos 24 horas antes del parto (ciclo completo). De los 5 pacientes que no recibieron dicha maduración: 3 de ellos fueron menores de 25 semanas con un parto inminente y se les administró una dosis 1-2 horas antes del parto, y los otros dos fueron unos gemelos a los que se practicó cesárea a las 34 semanas y 2 días de gestación, también de manera urgente, esta vez por patología materna.

Uno de los temas más controvertidos en neonatología es el tipo de parto recomendado en los RNMBP. Aunque está descrito que en los menores de 1500 g son más frecuentes los partos vaginales, se ha visto que las cesáreas aumentan la supervivencia en los menores de 25 semanas de gestación pero no en los mayores (Malloy, 2008), siempre y cuando no se produzcan complicaciones obstétricas. En nuestra muestra se objetivó un 75% de nacimientos mediante cesárea. En los menores de 30 semanas de edad gestacional el porcentaje fue similar con 54% de cesáreas frente a 46% partos vaginales. En los menores de 25 semanas de edad gestacional fue también parecido ya que el 60% de ellos fueron partos vaginales y el 40% cesáreas.

Como se describe en la introducción, la mortalidad en la prematuridad es más elevada que en los RN a término. Según el estudio realizado en Estados Unidos en 2011 (Mathews TJ M. M., Infant mortality statistics from the 2007 period linked



bith/infant death data set. , 2011), se cuantificó una mortalidad del 78,6% entre los menores de 500 g, del 45,5% entre 500-749 g, del 26,1% entre 750-999 g, del 11,8% entre 1000-1249 g y del 3,6% entre 1250-1499 g. En nuestro estudio, siendo una población pequeña, sólo falleció un paciente, de 24 semanas de gestación con un peso de 700 g (un 50% de los menores de 750 g, ya que había solo dos pacientes).

La reanimación de estos RN en el momento del nacimiento ha sido siempre motivo de especial preocupación. El 6% de todos los RN requieren algún tipo de reanimación en la sala de partos y este porcentaje aumenta hasta el 80% en los RNMBP (Emergency Cardiac Care Committe and Subcommittees, 1992). En nuestro estudio todos los pacientes recibieron algún tipo reanimación. El 57% requirieron una reanimación superficial (tipo 1 y/o tipo 2), mientras que el 43% restante requirieron una reanimación avanzada. De entre los que precisaron reanimación avanzada, el 50% de los casos precisaron una reanimación tipo 3, el 36% una reanimación tipo 4 (intubación endotraqueal) y el 14% una reanimación tipo 5 (masaje cardíaco y adrenalina intratraqueal).

## 5.2. CONSIDERACIONES EPIDEMIOLÓGICAS DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA.

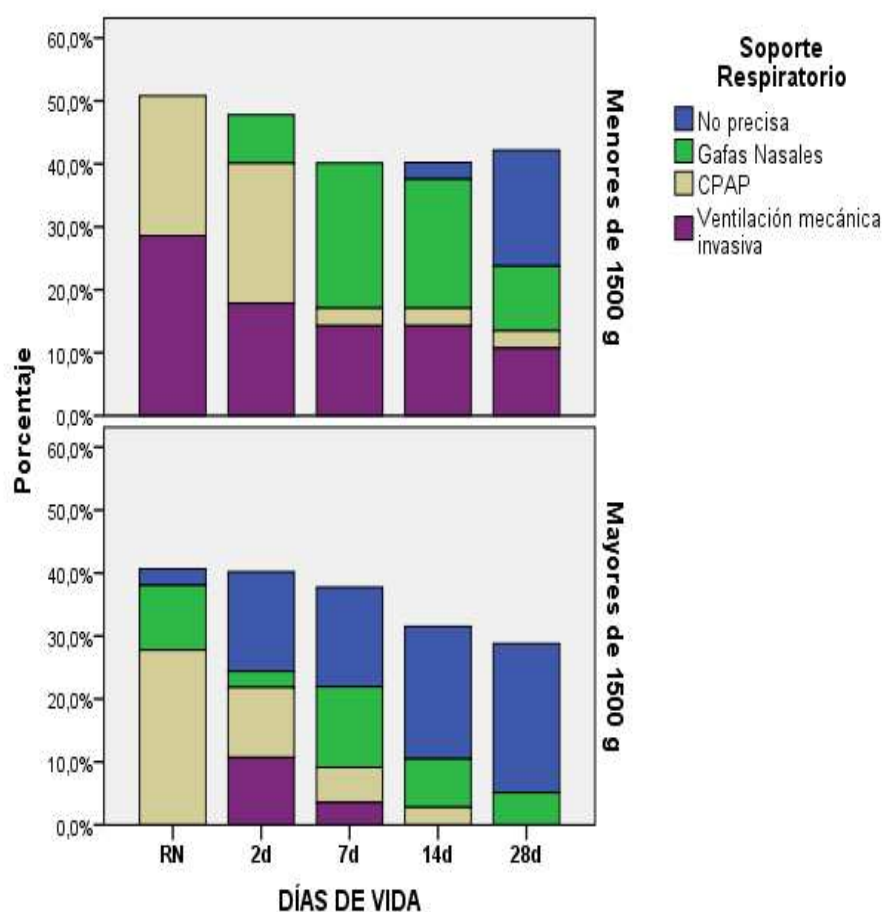
El síndrome de distrés respiratorio o enfermedad de membrana hialina es una patología frecuente en el RNPT, aumentando su incidencia con el descenso de la edad gestacional (Stoll BJ H. N., 2010).

La producción de surfactante es fundamental para la correcta transición a la vida extrauterina, ya que facilita la expansión pulmonar y disminuye el colapso del alveolo. De hecho, la primera causa de distrés respiratorio en el RNPT es el déficit de surfactante pulmonar. Actualmente se administra tratamiento con surfactante exógeno cuando se diagnostica de enfermedad de membrana hialina y el paciente precisa intubación (o bien por ser más un RNPT inmaduro o porque la CPAP no es

suficiente como soporte respiratorio), que es lo que aplicamos en nuestra unidad. Esta práctica se ha reconocido como válida en numerosas publicaciones (Dani C, 2012). En nuestro estudio, al 34% se les administró surfactante en las primeras horas de vida y de éstos, el 73% fueron menores de 1500 g. De todos los menores de 1500 g, el 50% recibió tratamiento con surfactante. De los mayores de 1500 g, sólo tres de ellos (19%) fueron intubados y precisaron la administración de surfactante.

En cuanto a la necesidad de apoyo respiratorio durante su primer mes de vida hay grandes diferencias entre los mayores y los menores de 1500 g, ya que como es sabido a más prematuridad más incidencia de enfermedad de membrana hialina:

- Entre los menores de 1500 g, el primer día de vida precisaron ventilación mecánica invasiva más de la mitad de los pacientes, disminuyendo este porcentaje ya desde el segundo día de vida. Tras el nacimiento, a todos los pacientes que no fueron intubados se les suministró soporte respiratorio con CPAP. A partir de las 48hs de vida al 20% de ellos se le cambió a un sistema con cánulas nasales, bien aceptado. A los 14 días ya hay un 22% de pacientes que no precisan soporte respiratorio. A los 28 días de vida un 20% precisa ventilación mecánica invasiva y hasta un 50% de los pacientes no precisan ningún tipo de apoyo respiratorio.
- Entre los mayores de 1500 g esta progresión es diferente: ninguno precisó intubación tras el nacimiento, tan solo un 20% precisaron intubación en los 2 primeros días de vida. A los 14 días más de la mitad de los pacientes no precisaba soporte respiratorio, y ninguno estaba intubado. A los 28 días de vida sólo un 20% precisaba soporte respiratorio con gafas nasales, mientras que el resto no precisaban ningún tipo de apoyo respiratorio.



**Figura 5.1. Evolución del soporte respiratorio, según grupos de peso.**

Si analizamos los días de totales de ventilación mecánica que han necesitado, también observamos diferencias entre ambos grupos. En todos los RN la media de ventilación mecánica fueron 5.47 días (con unos límites entre 0 y 45 días). En los menores de 1500 g la media fueron 9.87 días de ventilación mecánica mientras que en los mayores de 1500 g fue de 1.06 días (con un máximo de 7 días). Esto se debe a la inmadurez pulmonar de los RNMBP, como hemos comentado anteriormente.

En cuanto a los días totales de oxigenoterapia recibida, observamos igualmente diversidad entre ambos grupos. Entre todos nuestros pacientes, la media de retirada de apoyo respiratorio fue a los 27.91 días de vida. En los menores de 1500 g la media fue mayor (44.2 días), mientras que en los mayores de

1500 g la media de días de retirada de soporte respiratorio fue a los 12.19 días. Esto corrobora lo anterior, que a mayor prematuridad mayor inmadurez pulmonar y por tanto se prolonga la necesidad de apoyo respiratorio durante más días. Nuestros resultados son parecidos a los datos recogidos y aportados por el grupo colaborativo español que se encuentra dentro del proyecto europeo EURAIL, realizado en 13 países europeos (Valls i Soler A, 2003).

### 5.3. NIVELES DE MELATONINA EN LA PREMATURIDAD.

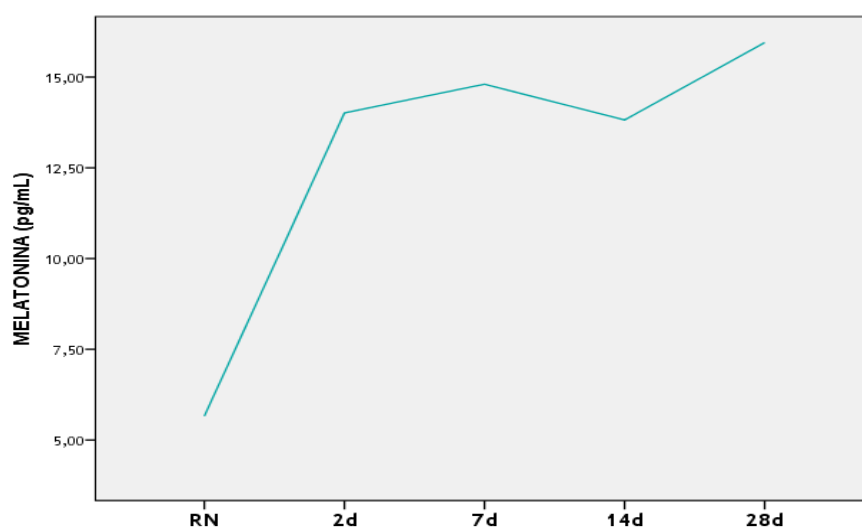
La melatonina, o 5-metoxi-N-acetil-triptamina, es una indolamina sintetizada en casi todos los tejidos del ser humano, aunque mayoritariamente en la glándula pineal, a partir del triptófano, un aminoácido esencial. Su secreción tiene un ritmo circadiano, sincronizada con el fotoperiodo: alcanza sus niveles máximos por la noche (cuando se activa su producción) ya que la vía de regulación se inicia en la retina (Waldhauser F E. B., 1993). Este ritmo está influenciado por la edad: en los RN existe una ausencia de fluctuaciones circadianas, aumenta a lo largo de la infancia con un pico máximo en el segundo año de vida, iniciándose a partir de este momento un descenso conforme avanza la edad del niño, excepto durante el periodo puberal en el que ocurre un ligero incremento (Molina Carballo A, 1996). Los niveles de melatonina se mantienen estables hasta los 45-65 años que comienzan a decaer (Reiter, Oxygen radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin, 1995).

Entre todas las actividades de la melatonina, su papel como regulador en los ciclos biológicos es la más conocida. Otras funciones importantes son la acción neutralizante de radicales libres y como antioxidante indirecto, acción oncostática, inmunomoduladora y anti-envejecimiento (Anisimov VN, 2006). En cuanto a la actividad antioxidante, se ha observado a distintos niveles, incluyendo la atenuación de la producción de radicales libres y los efectos anti-excitadores y anti-inflamatorios (Tan D, 1994) (Reiter RJ T. D.-B., 2002).

Cuanto más prematuros son los neonatos, más intenso es el estrés oxidativo al que se ven sometidos. Tienen disminuidos los sistemas de defensa antioxidante y producen abundantes radicales hidroxilos tóxicos, acuñándose en el 2005, por Saugstad, el término “enfermedad por radicales de oxígeno en neonatología” (Saugstad OD, Oxidative stress in the newborn- A 30 year perspective., 2005). El grado de inmadurez del recién nacido es el factor determinante de la velocidad de producción de radicales libres, más elevados en los prematuros (Varsila E, 1994).

El conocimiento acerca de la actividad antioxidante en el periodo neonatal de la melatonina es muy escaso.

Los resultados de nuestro trabajo, realizado en 32 recién nacidos prematuros que estuvieron ingresados en nuestra Unidad Neonatal con distrés respiratorio, pueden verse en la tabla 4.14 y en la Figura 4.2.



**Figura 5.2. Gráfico de la evolución de la melatonina en el primer mes de vida en el RNPT con distrés respiratorio**

Estos resultados los analizamos con el método estadístico de regresión lineal con efectos mixtos, ya que es una herramienta sustancial para analizar diferencias interindividuales e intraindividuales en el comportamiento a través del tiempo. Este método utiliza mínimos cuadrados ordinarios.

Inicialmente estudiamos si el tiempo era determinante y significativo en los niveles de melatonina y encontramos diferencias significativas. De tal manera que hayamos la ecuación que nos daría la curva de melatonina en los prematuros con distrés respiratorio, en su primer mes de vida (la edad en días):

$$\text{Melatonina} = 6.32 + 2.56 \times \text{Edad} - 0.22 \times \text{Edad}^2 + 0.005 \times \text{Edad}^3$$

Los niveles de melatonina en el primer mes de vida tienen por tanto un crecimiento cúbico con un incremento significativo de melatonina en función del tiempo: en el nacimiento presentan niveles medios  $5.77 \pm 4.51$  pg/ml, experimentan un incremento hasta  $14.14 \pm 15.52$  pg/ml a las 48 h de vida y un leve aumento hasta  $14.79 \pm 7.77$  pg/ml de media a los 7 días de vida. Disminuyen discretamente, casi un punto (hasta  $13.85 \pm 9.76$  pg/ml) a los 14 días de vida y aumentan a los 28 días de vida hasta  $15.88 \pm 12.97$  pg/ml de media.

La explicación a este crecimiento podría ser que los primeros dos días es cuando más estrés neonatal existe, cuando se produce la mayoría de los ERO, y el RN presenta todavía niveles circulantes de melatonina materna. Según el equipo de Tamura, los niveles de melatonina en plasma materno van aumentando progresivamente a lo largo del embarazo llegando a sus máximos en el momento del parto (Tamura H, 2008); asimismo, la placenta tiene receptores para la melatonina, y ésta atraviesa la placenta hacia la circulación fetal (Sadowsky DW, 1991). El parto es una situación de estrés también para el RN, y se ha comprobado que existe un mayor estrés oxidativo en sangre de cordón a mayor estrés oxidativo materno. Por tanto, los niveles que encontramos en el momento del nacimiento, que son más bajos que a lo largo de su primer mes de vida, podrían explicarse porque el RNPT todavía no ha estimulado con suficiente eficacia la glándula pineal para la producción de melatonina. Este crecimiento decae la segunda semana de

vida en los pacientes del estudio. Podríamos suponer que la melatonina materna se habría consumido y con ello el RNPT tiene que hacer frente con sus antioxidantes al estrés neonatal; a partir de los 14 días de vida la maduración de la glándula pineal se iría completando con un aumento significativo de niveles séricos de melatonina a los 28 días de vida.

Posteriormente dividimos los pacientes en dos grupos según el peso al nacimiento. En ambos grupos la concentración de melatonina aumentó el primer mes de vida. Los menores de 1500 g presentaron niveles medios de melatonina similares a los mayores de 1500 g en el primer día de vida, pero el incremento posterior fue menor. A los 28 días de vida el grupo de menores de 1500 g presentó una media de melatonina de  $14.67 \pm 15.33$  pg/ml en comparación con  $17.55 \pm 9.29$  pg/ml en el grupo de mayores de 1500 g. Estos resultados son similares a los encontrados por el equipo de Muñoz Hoyos (Muñoz Hoyos A B. P.-N., 2007). Este estudio postula que los niveles séricos de melatonina aumentan durante la primera semana de vida al ser un potente antioxidante, aunque contrasta con los niveles más bajos encontrados a los 3 meses de vida cuando descienden las necesidades de antioxidantes. En nuestro estudio observamos cómo la melatonina aumenta progresivamente a lo largo del primer mes de vida probablemente por una mejoría en la actividad de la glándula pineal.

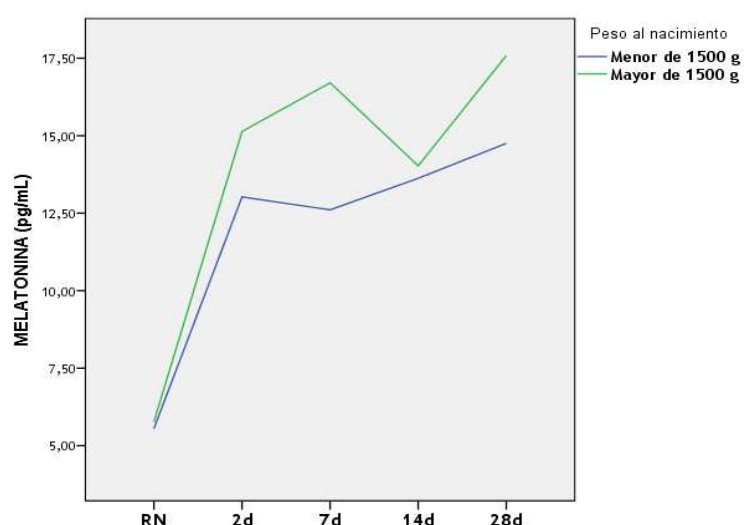


Figura 5.3. Gráfico de la evolución de la melatonina según grupos de peso.

Otro parámetro que podría influir en la secreción de la glándula pineal es el sexo. Las niñas de nuestro estudio (aunque es un grupo menor ya que son sólo 12 mujeres) presentaron niveles más bajos de melatonina: al nacimiento el valor medio fue  $2.34 \text{ pg/ml} \pm 1.64 \text{ pg/ml}$ , con un crecimiento cúbico similar, pero un aumento menos acusado a los 28 días de vida ( $12.73 \text{ pg/ml} \pm 8.08 \text{ pg/ml}$ ). Los varones presentaron valores más elevados al nacimiento ( $6.79 \pm 4.58 \text{ pg/ml}$ ), con un valor a los 28 días de vida que dista mucho del femenino:  $20.08 \pm 15.00 \text{ pg/ml}$ . Estas diferencias de niveles de melatonina según el sexo en la época neonatal no las hemos encontrado en la literatura. En adultos existe un estudio reciente, realizado en distintas fases del sueño, en el que se postula que las mujeres tienen un periodo circadiano nocturno más corto que los hombres, y esto podría explicarse por los niveles circulantes de estrógenos, que alteran a nivel central la secreción de melatonina en el hipotálamo (Duffy JF, 2011) (Swaab DF, 2003).

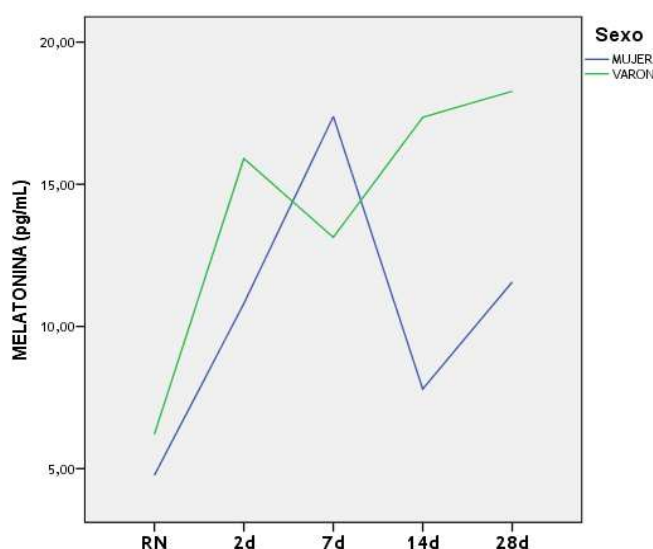


Figura 5.4. Gráfico de la evolución de la melatonina según el sexo.



Hemos estudiado también la influencia que pudiera tener la edad gestacional. En el 1996, Commentz encontró una correlación negativa entre el aumento de edad gestacional y los niveles de melatonina: capacidad limitada de la síntesis de melatonina a partir de la semana 26 de gestación, con disminución de los valores cuando se acerca el momento del nacimiento (Commentz JC, 1996). En nuestro estudio observamos que no hay diferencias significativas en el primer mes de vida si dividimos entre menores y mayores de 30 semanas de edad gestacional, por lo que la edad gestacional no parece ser determinante como vimos que era el peso, con un patrón de incremento de melatonina similar. En el 1992, Kennaway estudió la producción de melatonina a los 2, 4 y 6 meses de vida tanto en RN prematuros como RN a término y comprobó cómo los prematuros presentaban un retraso en la producción del ritmo circadiano de la misma, hasta los 6 meses (Kennaway DJ S. G., 1992).

En un estudio reciente del año 2012, Bagci estudió niveles de melatonina en sangre de cordón y sus diferencias según se tratase de una cesárea o un parto eutócico. Encontró un aumento de niveles de melatonina en sangre de cordón en los partos vaginales, tanto de noche como de día, y esto podría ser debido o al estrés que supone el trabajo de parto o a que la misma melatonina tenga un papel fisiológico en el inicio del parto (Bagci S B. A., 2012). En nuestro estudio se corroboran estos datos como puede verse en la Figura... Inicialmente la melatonina es más baja en los niños nacidos por cesárea, con niveles medios de melatonina de  $4.61 \pm 4.26$  pg/ml, mientras que en partos vaginales es de  $7.53 \pm 4.37$  pg/ml. Al mes de vida aumenta esta diferencia y así los RNPT nacidos por parto vaginal presentan niveles mucho más elevados de melatonina con media de  $24.33 \pm 20.7$  pg/ml en comparación con los nacidos por cesárea que tienen una media de  $15.54 \pm 10.20$  pg/ml. Por tanto, no es sólo que la melatonina pudiera tener un papel fisiológico en el inicio del parto, sino que el propio parto pueda estimular la actividad de la glándula pineal.

La rotura prematura de membranas, como factor de riesgo infeccioso y como aumento de estrés durante el proceso del parto, también aporta unos datos característicos: en el momento del nacimiento, aquellos RN que han presentado rotura de membranas mayor de 12 horas antes del parto tienen niveles más elevados de melatonina, con un pico característico a las 48 horas de vida hasta  $13.50 \pm 8.48$  pg/ml en comparación con los que presentaron rotura de membranas menos de 12 horas antes del parto. Estas diferencias van desapareciendo a lo largo del primer mes de vida. En trabajos previos se ha demostrado que durante procesos de estrés neonatal se aumenta la producción de melatonina, siendo considerada como una hormona de estrés (Gitto E A. S., 2011) (Tan D, 1994); y el aumento de melatonina parece ser proporcional a la intensidad y duración del estrés (Molina A, 1990). En nuestro estudio, momentos de estrés como la rotura prematura de membranas o el parto vaginal aumentan el estrés neonatal incrementando también la producción de melatonina desde el primer día de vida.

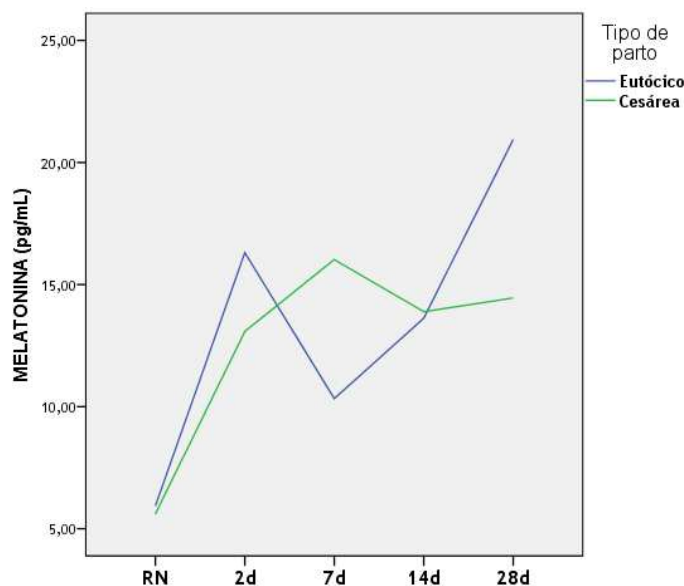


Figura 5.5. Gráfico de la evolución de la melatonina según el tipo de parto.

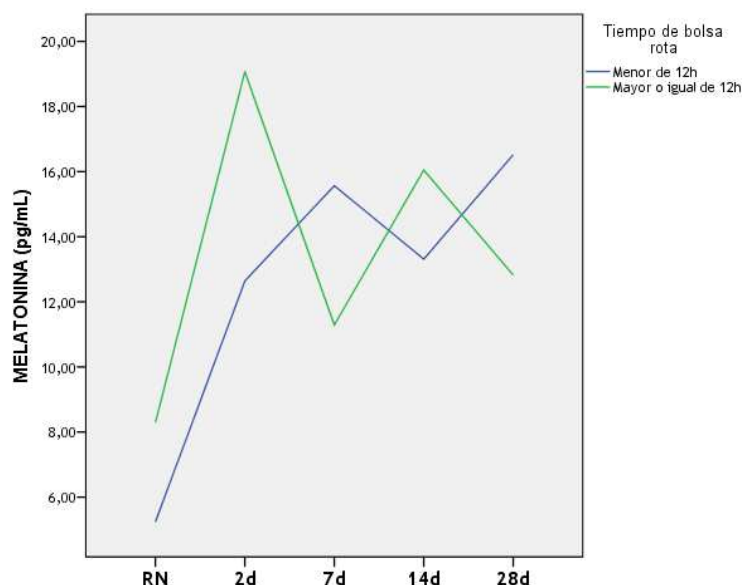
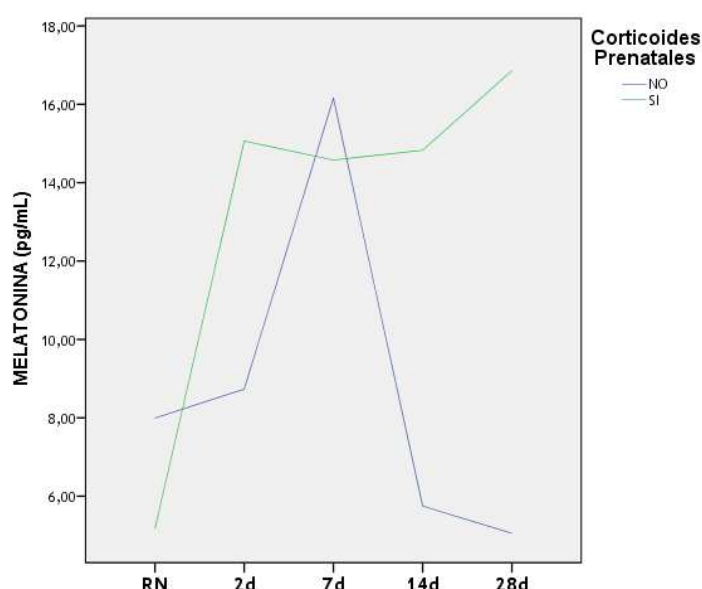


Figura 5.6. Gráfico de la evolución de la melatonina según el tiempo de bolsa rota.

En humanos, los ritmos circadianos de la melatonina y de cortisol en plasma tienen fases opuestas, es decir el aumento nocturno de melatonina coincide con los valores bajos del ritmo de cortisol y viceversa (Weibel L, 2002). En un estudio realizado en adultos se demostró la presencia del receptor MT1 de melatonina en la glándula suprarrenal humana, con un efecto agudo de la melatonina disminuyendo la producción de cortisol estimulada por ACTH en pacientes tratados con dexametasona (Campino C, 2008). Se ha visto también cómo la supresión aguda de melatonina producida por la exposición a luz brillante al final de la noche se asocia con un aumento brusco de cortisol plasmático (Leproult R, 2001). Anteriormente comentamos que los corticoides administrados a las madres antes del parto influyen en la maduración de varios órganos, entre ellos el pulmón por la mayor producción de surfactante. Si esto lo unimos a los niveles de melatonina en nuestro estudio, observamos que los pacientes que no recibieron corticoides prenatales presentaron niveles más elevados de melatonina el primer día de vida, con una media  $8.50 \pm 5.70$  pg/ml. Estos niveles se mantuvieron más o menos estables durante el primer mes de vida hasta disminuir a los 28 días. No obstante

los pacientes que sí recibieron corticoides prenatalmente presentaron niveles más bajos de melatonina al nacimiento ( $4.97 \pm 3.93$  pg/ml) con un aumento significativo desde las 48hs de vida. Esto podría deberse a que los corticoides podrían influir negativamente en la secreción de melatonina en los primeros dos días de vida, por los receptores MT1 de la glándula suprarrenal, y producir a largo plazo una maduración de la glándula pineal (los corticoides prenatales producen maduración a varios niveles). Así los niveles de melatonina a partir de las 48 horas de vida en los pacientes que recibieron corticoides prenatalmente aumentaron progresivamente. Esto también podría explicarse por la disminución del estrés oxidativo de estos pacientes.



**Figura 5.7. Gráfico de la evolución de la melatonina según la administración de corticoides prenatales.**

El estrés neonatal ha demostrado ser uno de los factores más importantes de la patología neonatal. El equipo de Muñoz-Hoyos estudió a 112 RN con estrés agudo fetal y encontró que el estrés neonatal podía incrementar la producción de melatonina (Muñoz-Hoyos A R.-C. T.-C., 1992). En un estudio posterior este mismo

equipo estudió 35 recién nacidos con distrés respiratorio durante la primera semana de vida y postularon que los niveles elevados de melatonina encontrados se podrían deber a un mecanismo antioxidante del mismo (Muñoz Hoyos A B. P.-N., 2007).

Analizamos igualmente, con el modelo de regresión lineal con efectos mixtos, el ritmo circadiano de la melatonina. Como se ha demostrado anteriormente, los recién nacidos no presentan ritmos circadianos de secreción de melatonina (Muñoz Hoyos A, 1993). En nuestro estudio, dividiendo las muestras en dos grupos según la hora de recogida de la muestra (entre las 21h - 08:59h y entre 9h - 20:59h), encontramos que en la primera semana de vida ambos grupos presentan niveles medios de melatonina similares. En cambio, a los 14 y 28 días se distancian ambas curvas, y al contrario que en el niño y en el adulto (Molina Carballo A, 1996), los niveles de melatonina son mayores durante el día en los RNPT. Hay pocos pacientes en el grupo nocturno, por lo que los datos no son significativos pero a tener en cuenta.

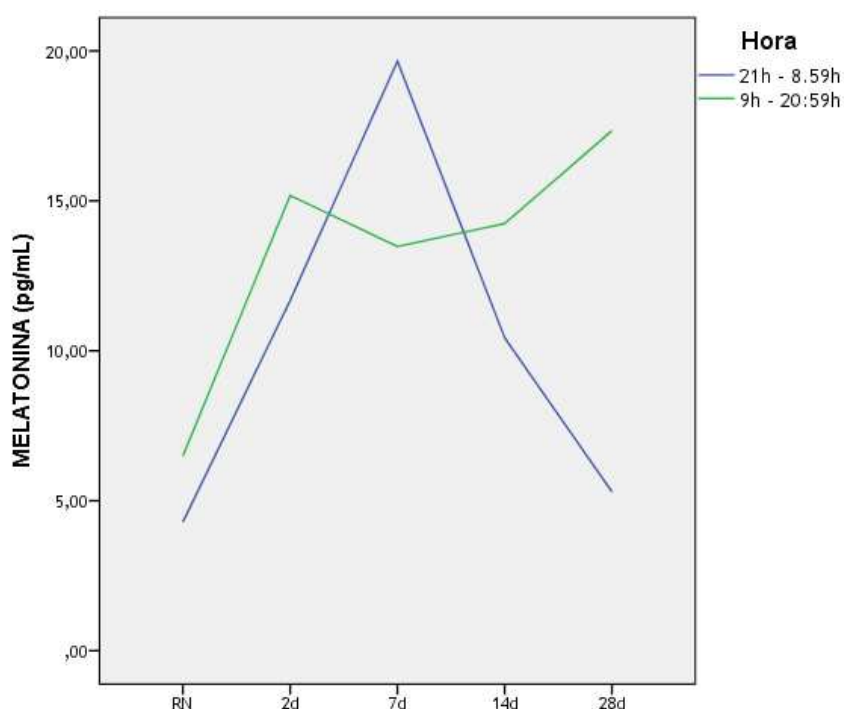


Figura 5.8. Gráfico de la evolución de la melatonina según la hora.

#### 5.4. NIVELES DE MELATONINA EN RELACIÓN A PARÁMETROS RESPIRATORIOS.

Aunque la oxigenoterapia es el tratamiento fundamental de los pacientes con distrés respiratorio agudo, conlleva también excesiva producción de ERO (especies reactivas derivadas de oxígeno) en el sistema respiratorio. Esto, unido a la inflamación pulmonar existente en estos pacientes, produce un aumento de radicales libres de oxígeno con depleción de antioxidantes. Se ha estudiado cómo la melatonina influye en el estrés oxidativo de los neonatos con distrés respiratorio. Así, el equipo de Gitto ha medido las concentraciones de peroxidación lipídica (malondialdehído) y de nitritos/nitratos (significativamente aumentado en comparación con neonatos normales) y han objetivado cómo disminuyen con el tratamiento con melatonina (Gitto E R. R., 2004) (Gitto E R. R., 2004) (Gitto E R. R., 2005). Como veremos más adelante, observaron también una mejoría clínica en los pacientes tratados con melatonina presuponiendo que se debe a la acción antioxidante de ésta.

En nuestro estudio, antes de iniciar un tratamiento con melatonina a los recién nacidos prematuros, decidimos estudiar los niveles de melatonina en los mismos y su relación con distintas variables respiratorias, para poder analizar quién se podría beneficiar en un futuro de este tratamiento.

La primera variable que nos pareció indicativa es la fracción inspirada de  $O_2$  ( $FiO_2$ ) que necesitaron el primer día de vida, así comprobamos que ambos grupos presentaban niveles similares de melatonina el primer día de vida. Entre los 14 y los 28 días de vida se produce un aumento importante de melatonina en los pacientes que no precisaron  $FiO_2$  y un descenso brusco en los pacientes que sí necesitaron soporte de oxígeno. Esto podría deberse a que durante los primeros 14 días de vida los RN tienen todavía melatonina materna y un adecuado funcionamiento de la glándula pineal para contrarrestar el efecto de los ERO, pero que a partir de los 14

días de vida los antioxidantes (entre ellos la melatonina) se agotan en aquellos RNPT que han precisado oxigenoterapia.

Algo similar ocurre analizando los pacientes que han precisado en algún momento ventilación mecánica invasiva frente a aquellos que no lo precisaron. De todos nuestros pacientes, 11 de ellos precisaron ventilación mecánica invasiva durante el primer mes de vida; éstos presentaron unos niveles medios de melatonina similares en el momento del nacimiento,  $5.01 \pm 5.43$  pg/ml, con ligero aumento los primeros dos días de vida. Se objetiva un descenso en la producción de melatonina desde los 7 días en los pacientes que precisaron ventilación mecánica invasiva, llegando a los 28 días de vida con niveles medios de melatonina de  $14.55 \pm 19.07$  pg/ml. Algo similar ocurre con los pacientes que precisaron administración de surfactante exógeno, ya que coincide con los pacientes intubados: a los 11 pacientes que fueron intubados se les administró surfactante exógeno en las primeras horas de vida.

Al comprobar que las diferencias entre pacientes y patología respiratoria ocurren sobre todo a partir de los 14 días de vida, pensamos en estudiar los días totales de soporte respiratorio que precisaron nuestros pacientes. Hemos dividido los grupos en menores de 15 días, entre 16-30 días y mayor de 30 días. Los pacientes que precisaron más días de oxigenoterapia fueron aquellos que presentaron menores niveles de melatonina, sobre todo a partir de los 14 días de vida. Curiosamente, los pacientes que precisaron soporte respiratorio entre 16 y 30 días fueron los que tuvieron mayores niveles de melatonina, probablemente porque no “agotaron” su poder antioxidante antes de los 30 días y por esta razón se pudo retirar la oxigenoterapia.

De esta forma, vemos cómo los niveles de melatonina de los RNPT en el primer mes de vida, centrándonos en los diferentes grupos de parámetros respiratorios, presentan un crecimiento similar. Aumentan la primera semana de vida, con una fase de meseta en la segunda semana de vida. A partir de los 14 días

de vida se observa un fenómeno similar en todos ellos: presentan un descenso de los niveles de melatonina aquellos pacientes con parámetros respiratorios sugerentes de patología respiratoria moderada-grave, frente al incremento de los niveles de melatonina en los pacientes sin patología respiratoria. Los niveles descienden más precozmente (a partir de la segunda semana de vida) en los pacientes que precisan ventilación mecánica (tanto invasiva como no invasiva) y aquellos que no recibieron corticoides prenatales. Al subdividir los pacientes en grupos resultan conjuntos pequeños, y esa podría ser la causa por la que no encontramos significación estadística, aunque la tendencia es clara.

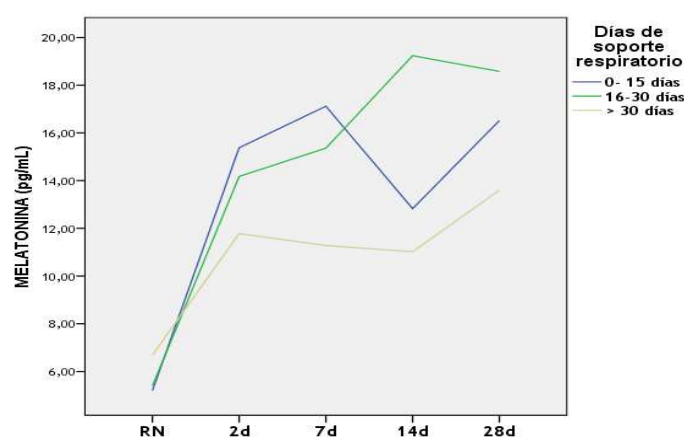


Figura 5.9. Gráfico de la evolución de la melatonina según los días de soporte respiratorio.

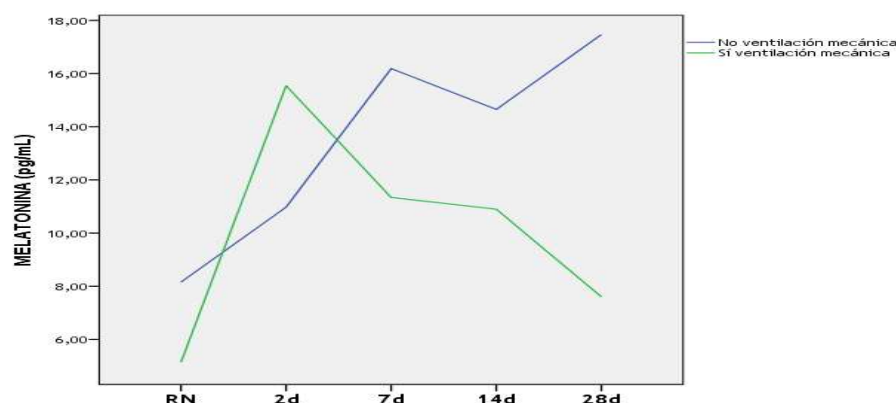


Figura 5.10. Gráfico de la evolución de la melatonina según la ventilación mecánica.



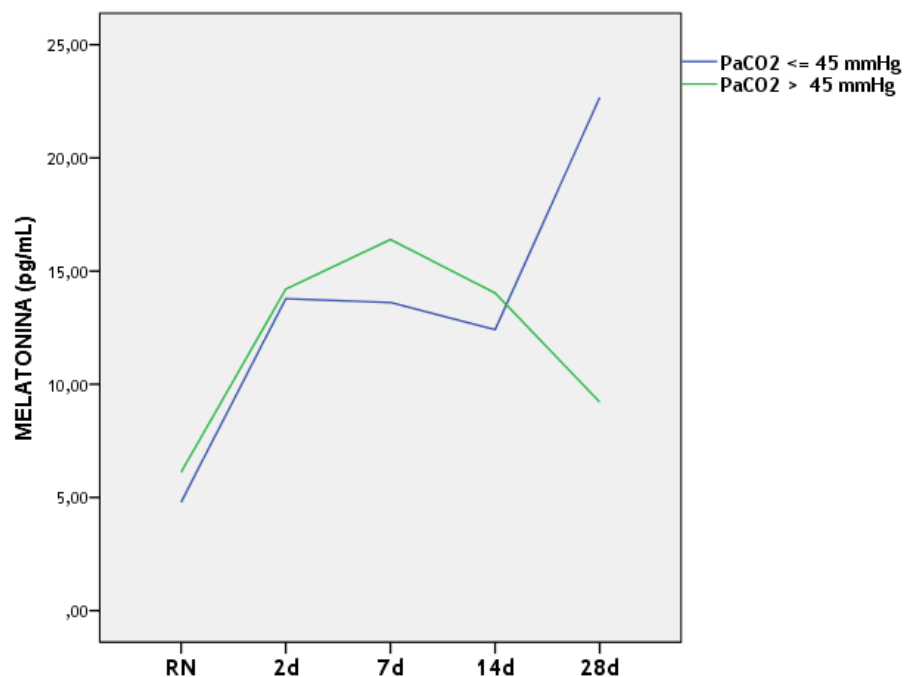


Figura 5.11. Gráfico de la evolución de la melatonina según la PaCO<sub>2</sub>.

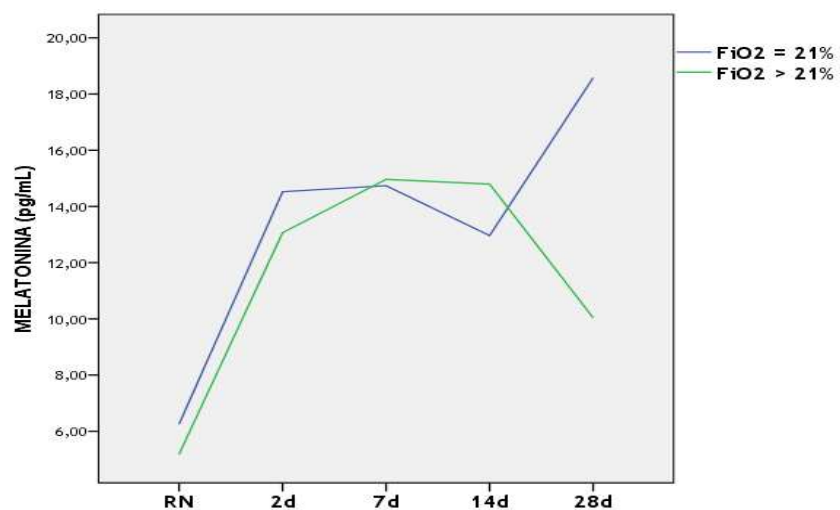


Figura 5.12. Gráfico de la evolución de la melatonina según la FiO<sub>2</sub>.

## 5.5. ESTUDIOS PREVIOS EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS CON PATOLOGÍA RESPIRATORIA TRATADOS CON MELATONINA.

El equipo de Gitto, en Italia, postula que el tratamiento con oxigenoterapia en los primeros días de vida llevaría a un exceso de ERO en el sistema respiratorio con un consumo por tanto de antioxidantes, como hemos visto anteriormente. Ha publicado tres ensayos clínicos con respecto al tratamiento con melatonina y la patología pulmonar neonatal.

En el primer estudio se identificaron a los RN con patología pulmonar (distrés respiratorio grave grado III o IV) y fueron subdivididos en dos grupos: el grupo de tratamiento con melatonina y el grupo de tratamiento con placebo. Los que recibieron melatonina fue a dosis elevada, 80 mg/kg en total (intravenosa), dividida en 10 dosis, en los primeros 3 días de vida. Midieron los niveles de distintas citoquinas proinflamatorias y parámetros oxidativos (IL-6, IL-8, TNF y nitritos/nitratos) durante la primera semana de vida (a las 24 horas, 72 horas y 7 días de vida). Observaron que los pacientes no tratados con melatonina presentaban niveles más altos de citoquinas séricas proinflamatorias (Gitto E R. R., 2004).

En un estudio posterior (Gitto E R. R., 2004), realizado con los mismos pacientes que el estudio anterior, postularon que las concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias podrían ser un indicador temprano del desarrollo de displasia broncopulmonar, y podrían ayudar a seleccionar a aquellos niños que se beneficiarían de un tratamiento con melatonina, por lo que siguieron a largo plazo a los 120 pacientes estudiados anteriormente. Encontraron que 8 de los niños no tratados con melatonina desarrollaron DBP y tenían niveles de IL-6, IL-8, TNF y nitritos/nitratos muy superiores a los RN que no desarrollaron DBP. Dos de los pacientes del grupo de no tratados con melatonina fallecieron, mientras que en el grupo tratado con melatonina no hubo fallecimientos. No encontraron efectos adversos en los pacientes tratados con melatonina.

En el tercer y último artículo publicado con respecto a la patología pulmonar por el equipo de Gitto, estudiaron 110 RN que precisaron ventilación mecánica y la mitad fueron tratados con melatonina. Igualmente analizaron las citoquinas proinflamatorias anteriormente descritas. Esto lo relacionaron con las distintas modalidades de ventilación mecánica aplicadas. Llegaron a la conclusión de que si se disminuye el volutrauma (utilizando modalidades con volumen garantizado) se disminuyen también las citoquinas proinflamatorias séricas y el tratamiento con melatonina proporciona beneficios a este respecto (Gitto E R. R., 2005).

Otra cuestión importante a considerar es que la melatonina tiene actualmente una formulación como medicación oral y la administración intravenosa hay que realizarla con cautela, ya que va preparada con etanol. Muchas veces la gravedad de nuestros pacientes determina que no toleren la vía digestiva y, además, la absorción a través de esta vía puede ser errática.

A mi modo de ver, después de realizar nuestro estudio, más que los niveles de citoquinas proinflamatorias, lo que podría ayudar a esclarecer qué pacientes se beneficiarían de un tratamiento precoz con melatonina, serían los propios niveles de melatonina sérica. Hemos apreciado cómo los niveles de melatonina se correlacionan con la patología pulmonar: los RNPT con signos de patología pulmonar presentan niveles séricos de melatonina mucho más disminuidos, sobre todo a partir de la segunda semana de vida.

Son muchos los factores que podrían recomendar la utilización en el contexto de uso compasivo ya que de momento no se han identificado, tanto en adultos como en niños, efectos secundarios importantes con este tratamiento (aunque en recién nacidos habría que considerar que el metabolismo de la melatonina podría ser diferente). Cuándo iniciar el tratamiento con melatonina, qué parámetros utilizar para la selección de pacientes y la posología a administrar son cuestiones pendientes de esclarecer en el momento actual. Según los hallazgos de nuestra investigación, podríamos utilizar la fórmula descrita anteriormente para

establecer qué melatonina deberían tener nuestros prematuros en cualquier día dentro de su primer mes de vida. Habría que instaurar unos límites de niveles de melatonina séricos óptimos dentro de este primer mes y de esta manera poder individualizar qué pacientes se podrían beneficiar de la administración de melatonina exógena, para optimizar sus niveles en sangre y así mejorar su sistema antioxidante.

## 6. CONCLUSIONES.

1. Los niveles séricos de melatonina en el recién nacido prematuro aumentan durante el primer mes de vida, según los resultados obtenidos en la presente investigación.
2. La concentración de melatonina es similar el primer día de vida en los distintos grupos de peso considerados en el estudio, siendo diferente el perfil evolutivo durante su primer mes. Esto se justifica por la inmadurez de la glándula pineal y el aumento de radicales libres de oxígeno en los prematuros de menor peso.
3. Los niveles de melatonina no varían con la edad gestacional tanto en el momento del nacimiento, como durante el primer mes de vida, teniendo un crecimiento similar.
4. Los niveles de melatonina séricos son mayores en los varones tanto en el momento del nacimiento como a los 28 días de vida en comparación con las RNPT mujeres. Esta diferencia podría ser debida a que los niveles de estrógenos circulantes alteran la secreción de melatonina en el hipotálamo.
5. Los niveles de melatonina en los RNPT varían según el tipo de parto: los nacidos por parto vaginal tienen niveles más altos de melatonina que los nacidos mediante cesárea. Esta diferencia persiste y se acrecienta a los 28 días de vida. Probablemente esto sea debido a que la melatonina tiene un efecto fisiológico en el parto y podría además tener un efecto madurativo sobre la glándula pineal durante el primer mes de vida.

6. Los RNPT cuyas madres recibieron corticoides antes del parto presentan una producción mayor de melatonina al mes de vida. Esto sería la consecuencia de la maduración que los corticoides inducen sobre la glándula pineal, de forma similar a como lo hacen sobre otros órganos.
7. Los pacientes que precisaron oxígeno el primer día de vida presentaron un descenso brusco de la secreción de melatonina a los 28 días de vida en comparación con aquellos pacientes que no necesitaron oxigenoterapia. Esta disminución es la consecuencia del consumo de antioxidantes en aquellos pacientes con mayor producción de radicales libres de oxígeno.
8. La gravedad de la enfermedad pulmonar está influenciada por los niveles séricos de melatonina, ya que los pacientes con patología pulmonar más grave presentan una secreción de melatonina muy disminuida al mes de vida.
9. Analizar los niveles de melatonina en los recién nacidos prematuros con patología respiratoria podría convertirse en un recurso analítico práctico para determinar qué pacientes se podrían beneficiar de un tratamiento con melatonina, en función de los resultados obtenidos en este trabajo.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

Abd-El Hamid S, Badr-El Din MM, Dabous NI, Saad KM. «Effect of the use of a polyethylene wrap on the morbidity and mortality of very low birth weight infants in Alexandria University Children's Hospital.» *J Egypt Public Health Assoc*, 2012: 87:104-8.

ACOG Committee on Obstetric Practice. "ACOG Committee Opinion No.475: Antenatal Corticosteroid therapy for fetal maturation." *Obstet Gynecol*, 2011: 117:422-4.

Acuña-Castroviejo D, Escames Rosa G, León López J, Khady H. «Melatonina, ritmos biológicos y estrés oxidativo.» En *Longevidad. Tratado integral sobre la salud en la segunda mitad de la vida.*, de Cano Sánchez A, Cabo Soler JR. Salvador-Carulla L, 216-224. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2004.

Ambalavanan N, Carlo WA. "Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia." *Semin Perinatol*, 2006: 30:192-9.

American Heart Association/American Academy of pediatrics. *Textbook of Neonatal Resuscitation*. Dallas: American Heart Association Center, 1994.

Anisimov VN, Popovich IG, Zabezhinski MA, Anisimov SV, Vesnushkin GM, Vinogradova IA. «Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen.» *Biochim Biophys Acta*, 2006: 1757:573-89.

Apgar, V. «A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant.» *Curr Res Anesth Analg*, 1953: 32:260-7.

Argente, J. «Fundamentos biológicos de la pubertad.» *An Esp Ped*, 1990: 32:379-388.

Argüelles S, Machado MJ, Ayala A, Machado A, Hervías B. "Correlation between circulating biomarkers of oxidative stress of maternal and umbilical cord blood at birth." *Free Radic Res*, 2006: 565-70.

Arslanoglu S, Bertino E, Nicocia M, Moro GE. "WAPM Working group of nutrition: potential chronobiotic role of human milk in sleep regulation." *J Perinat Med*, 2011: 40:1-8.

Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. "Oxygen saturation targets in extremely preterm infants." *N Eng J Med*, 2003: 349:959-67.

Bagci S, Berner AL, Reinsberg J, Gast AS, Zur B, Welzing L, Bartmann P, Mueller A. "Melatonin concentration in umbilical cord blood depends on mode of delivery." *Early Hum Dev*, 2012: 88:369-73.

- Bagci S, Mueller A, Reinsberg J, Heep A, Bartmann P, Franz AR. "Utility of salivary melatonin measurements in the assessment of the pineal physiology in newborn infants." *Clinical Biochemistry*, 2010: 43:868-72.
- Bagci S, Yildizdas D, Horoz OO, Reinsberg J, Bartmann P, Mueller A. «Use of nocturnal melatonin concentration and urinary 6-sulfatoxymelatonin excretion to evaluate melatonin status in children with severe sepsis.» *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 2011: 24:1025-30.
- Bahadue FL, Soll R. «Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome.» *Cochrane Database Syst Rev.* , 2012: CD001456.
- Banach M, Gurdziel E, Jedrych M, Borowicz KK. «Melatonin in experimental seizures and epilepsy.» *Pharmacol Rep*, 2011: 63:1-11.
- Bancalari E, Claure N. "Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia." *Semin Perinatol*, 2006: 30:164-70.
- Bangha E, Elsner P, Kistler GS. «Suppression of UV-induced erythema by topical treatment with melatonin (N- acetyl-5-methoxytryptamine). Influence of the application time point.» *Dermatology*, 1997: 195:248-52.
- Bartness TJ, Powers JB, Hasting MH. «The time infusión paradigm for melatonin delivery: what has it taught us about the melatonin signal, its reception and the photoperiodic control of seasonal responses?» *J Pineal Res*, 1993: 15:161-90.
- Bartsch C, Bartsch H, Karasek M. «Melatonin in clinical oncology.» *Neuro Endocrinol Lett*, 2002: 1:30-8.
- Baveja R, Christou H. «Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia.» *Semin Perinatol*, 2006: 30:209-18.
- Bell EF, Acarregui MJ. «Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants.» *Cochrane Database Syst Rev*, 2008: CD000503.
- Ben-Nathan D, Maestroni GJ, Lustig S, Conti A. «Protective effects of melatonin in mice infected with encephalitis viruses.» *Arch Virol*, 1995: 140:223-30.
- Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. «Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of NEC in very low birth weight infants.» *Pediatrics*, 2003: 55:190-1.
- Betteridge DJ. "What is oxidative stress?" *Metabolism*, 2000: 49:3-8.
- Bhandari A, Panitch HB. «Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia.» *Semin Perinatol*, 2006: 30:219-26.
- Biniwale MA, Ehrenkranz RA. «The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia.» *Semin Perinatol*, 2006: 30:200-8.



- Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, Kaplan M, Rudensky B, Caplan M. «Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight.» *J Pediatr*, 2005: 147:143-6.
- Bocca-Tjeertes IF, Kerstjens JM, Reijneveld SA, Winter AF. «Growth and predictors of growth restraint in moderately preterm children aged 0 to 4 years.» *Pediatrics*, 2011: 128:1187-94.
- Bonnefont-Rousselot D, Collin F. «Melatonin: Action as antioxidant and potential applications in human disease and aging.» *Toxicology*, 2010: 278:55-67.
- Bose C, Laughon M. «Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments.» *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed.*, 2007: 92:498-502.
- Bracewell MA, Hennessy EM, Wolke D, Marlow N. «The EPiCure study: growth and blood pressure at 6 years of age following extremely preterm birth.» *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2008: 93:108-14.
- Breen S, Rees S, Walker D. "The development of diurnal rhythmicity in fetal suprachiasmatic neurons as demonstrated by fos immunohistochemistry." *Neuroscience*, 1996: 917-26.
- Brigo F, Del Felice A. «Melatonin as add-on treatment for epilepsy.» *Cochrane Database Syst Rev*, 2012: CD006967.
- Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. «Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease.» *Cochrane Database Syst Rev*, 2002: CD001817.
- Cagnacci A, JA Elliott, Yen SS. «Melatonin a major regulator of the circadian rhythm of core temperature in humans.» *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1992: 75:447-52.
- Campino C, Valenzuela F, Arteaga E. «La melatonina reduce la respuesta de cortisol al ACTH en humanos.» *Rev Med Chile*, 2008: 136:1390-7.
- Can E, Bülbül A, Uslu S, Cömert S, Bolat F, Nuhoğlu A. «Effects of aggressive parenteral nutrition on growth and clinical outcome in preterm infants.» *Pediatr Int*, 2012: 54:869-74.
- Cardinali DP. "Melatonin. A mammalian pineal hormone." *Endocr Rev*, 1981: 2:327-46.
- Cardinali DP. "Melatonin. A pineal modulatory signal affecting pituitary function." *Prog Clin Biol Res*, 1981: 74:179-98.
- Carlioni S, Perrone S, Buonocore G, Longini M, Proietti F, Balduini W. «Melatonin protects from the long-term consequences of a neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats.» *J Pineal Res*, 2008: 44:157-64.

Carlton DP, Albertine KH, Cho SC, Lont M, Bland RD. «Role of neutrophils in lung vascular injury and edema after premature birth in lambs.» *J Appl Physiol*, 1997: 83:1307-17.

Caroleo MC, Frasca D, Nisticó G, Doria G. « Melatonin as immunomodulator in immunodeficient mice.» *Inmunopharmacology*, 1992: 23:81-9.

Chahbouni M, Escarnes G, Venegas G, Sevilla B, Garcia JA, López LC. «Melatonin treatment plasma pro-inflammatory cytokines and nutritive/oxidative stress in patients suffering from Duchenne muscular dystrophy.» *J Pineal Res*, 2010: 48:282-9.

Chen YH, Xu DX, Wang JP, Wang H, Wei LZ, Sun MF, Wei W. «Melatonin protects against lipopolysaccharide-induced intra-uterine fetal death and growth retardation in mice.» *J Pineal Res*, 2006: 40:40-7.

Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. «Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia.» *Semin Perinatol*, 2006: 30:171-8.

Claire N, Bancalari E. "New modes of mechanical ventilation in the preterm newborn:evidence of benefit." *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2007: 92:508-12.

Cohen Engler A, Hadash A, Shehadeh N. "Breastfeeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: Potential role of breast milk melatonin." *Eur J Pediatr*, 2012: 171:729-32.

Cole FS, Alleyne C, Barks JD, Boyle RJ, Carroll JL, Dokken D, Edwards WH, Georgieff M, Gregory K, Johnston MV, Kramer M, Mitchell C, Neu J, Pursley DM, Robinson WM, Rowitch DH. «NIH Consensus Development Conference statement: inhaled nitric-oxide therapy for premature infants.» *Pediatrics*, 2011: 127:363-9.

Commentz JC, Henke A, Dammann O, Hellwege HH, Willig RP. "Decreasing melatonin and 6-hydroxymelatonin sulfate excretion with advancing gestational age in preterm and term newborn male infants." *Eur J Endocrinol*, 1996: 135:184-7.

Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, Kominiarek MA, Reddy U, Bailit J, Branch DW, Burkman R, Gonzalez Quintero VH, Hatjis CG, Landy H, Ramirez M, VanVeldhuisen P, Troendle J, Zhang J. "Respiratory morbidity in late preterm births." *JAMA*, 2010: 304:419-25.

Cools F, Askie LM, Offringa M, Asselin JM, Calvert SA, Courtney SE, Dani C, Durand DJ, Gerstmann DR, Henderson-Smart DJ, Marlow N, Peacock JL, Pillow JJ, Soll RF, Thome UH, Truffert P, Schreiber MD, Van Reempts P, Vendettuoli V, Vento G. «Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data.» *Lancet*, 2010: 375:2082-91.

Corbet A, Gerdes J, Long W, Avila E, Puri A, Rosenberg A, Edwards K, Cook L. «Double-blind, randomized trial of one versus three prophylactic doses of synthetic surfactant in 826

neonates weighing 700 to 1100 grams: effects on mortality rate. American Exosurf Neonatal Study Groups I and IIa.» *J Pediatr*, 1995: 126:696-78.

Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. «The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability.» *Pediatrics*, 2000: 106:659-71.

Crowley P. "Prophylactic corticosteroids for preterm birth." *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD000065.

Cubero J, Valero V, Sánchez J, Rivero M, Parvez H, Rodríguez AB, Barriga C. "The circadian rhythm of tryptophan in breast milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn." *Neuro Endocrinol Lett*, 2005: 26:657-61.

Cubero J, Valero V, Sánchez J, Rivero M, Parvez H, Rodríguez AB, Barriga C. "The circadian rhythm of tryptophan in breast-milk affects the rhythms of 6-sulfatoxymelatonin and sleep in newborn." *Neuro Endocrinol Lett*, 2005: 26:657-661.

Cutando A, López-Valverde A, Arias-Santiago S, De Vicente J, De Diego RG. «Role of melatonin in cancer treatment.» *Anticancer Res*, 2012: 32:2747-53.

Dani C. «Surfactant replacement in preterm infants with respiratory distress syndrome.» *Acta Biomed*, 2012: 83:17-20.

Davis PG, Henderson-Smart DJ. «Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants.» *Cochrane Database Syst Rev*, 2003: CD000143.

Dawson JA, Kamlin CO, Wong C, de Pas AB, O'Donnell CP, Donath SM, Davis PG, Morley CJ. «Oxygen saturation and heart rate during delivery room resuscitation of infants <30 weeks' gestation with air or 100% oxygen.» *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2009: 94:87-91.

Dawson JA, Vento M, Finer NN, Rich W, Saugstad OD, Morley CJ, Davis PG. «Managing oxygen therapy during delivery room stabilization of preterm infants.» *J Pediatr*, 2012: 160:158-61.

Dodge NN, Wilson GA. «Melatonin for treatment of sleep disorders in children with developmental disabilities.» *J Child Neurol*, 2001: 16:581-4.

Duffy JF, Cain SW, Chang AM, Phillips AJ, Münch MY, Gronfier C, Wyatt JK, Dijk DJ, Wright KP Jr, Czeisler CA. «Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system.» *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011: 108:15602-8.

Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, Ferrelli K, O'Connor J, Soll RF. «Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates.» *Pediatrics*, 2011: 128(5):1069-76.

Edberg KE, Sandberg K, Silberberg A, Ekström-Jodal B, Hjalmarson O. "Lung volume, gas mixing, and mechanics of breathing in mechanically ventilated very low birth weight infants with idiopathic respiratory distress syndrome." *Pediatr Res*, 1991: 30:496-500.

Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, Dooley KJ, Nadas AS. «Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus.» *Pediatrics*, 1983: 71:364-72.

Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. «Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care VII: neonatal resuscitation.» *JAMA*, 1992: 268:2276-81.

Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. "Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate." *Pediatrics*, 2008: 121:419-32.

Escrig R, Arruza L, Izquierdo L, Villar G, Saenz P, Gimeno A, Moro M, Vento M. «Achievement of targeted saturation values in extremely low gestational age neonates resuscitated with low or high oxygen concentrations: a prospective, randomized trial.» *Pediatrics*, 2008: 121:875-881.

Fan X, Van Bel F. "Pharmacological neuroprotection after perinatal asphyxia." *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010: 23:17-19.

Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK. «Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants.» *Am J Obstet Gynecol*, 2007: 196:147.

Fauteck J, Schmidt H, Lerchl A, Kurlemann G, Wittkowski W. «Melatonin in epilepsy: first results of replacement therapy and first clinical results.» *Biol Signals Recept*, 1999: 8:105-10.

Fischer TW, Burmeister G, Schmidt HW, Elsner P. «Melatonin increases anagen hair rate in women with androgenetic alopecia or diffuse alopecia: results of a pilot randomized controlled trial.» *Br J Dermatol*, 2004: 150:341-5.

Fischer TW, Slominski A, Zmijewski MA, Reiter RJ, Paus R. «Melatonin as a major skin protectant: from free radical scavenging to DNA damage repair.» *Exp Dermatol*, 2008: 17:713-30.

Fiske VM, Bryant K, Putnam J. «Effect of light on the weight of pineal in the rat.» *J Endocrinol*, 1960: 66:489.

Fogel I, Pinchuk I, Kupferminc MJ, Lichtenberg D, Fainarn O. "Oxidative stress in the fetal circulation does not depend on mode of delivery." *Am J Obstet Gynecol*, 2005: 193:241-6.

- Frank L, Sosenko IR. "Development of lung antioxidant enzyme system in late gestation: possible implications for the prematurely born infant." *J Pediatr*, 1987: 110:9-14.
- Fulia F, Gitto E, Cuzzocrea S, Reiter RJ, Dugo L, Gitto P, Barberi S, Cordaro S, Barberi I. «Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin.» *J Pineal Res*, 2001: 31:343-9.
- García Muñoz F, Tejera C, García-Alix A. «Hipotensión arterial en el recién nacido de muy bajo peso.» En *Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en el recién nacido de muy bajo peso.*, de A Valls i Soler, 45-8. Madrid: Laboratorios Serono, 2000.
- Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. «Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration.» *Pediatrics*, 2008: 121:89-96.
- Ginsberg HG, Goldsmith JP. «Controversias in neonatal resuscitation.» *Clin Perinatol*, 1998: 25:1-15.
- Giron-Caro F, Muñoz-Hoyos A, Ruiz Cosano C, Bonillo-Perales A, Molina Carballo A, Escames G, Macias M, Acuña-Castroviejo D. «Melatonin and beta-endorphin changes in children sensitized to olive and grass pollen after treatment with specific immunotherapy.» *Int Arch Allergy Immunol*, 2001: 126:91-6.
- Gitto E, Aversa S, Reiter RJ, Barberi I, Pellegrino S. «Update on the use of melatonin in pediatrics.» *J Pineal Res*, 2011: 50:21-8.
- Gitto E, Aversa S, Salpietro CD, Barberi I, Arrigo T, Trimarchi G, Reiter RJ, Pellegrino S. "Pain in neonatal intensive care: role of melatonin as an analgesic antioxidant." *J Pineal Res*, 2012: 52:291-5.
- Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, Cordaro S, Corona G, Trimarchi G, Barberi I. "Effects of Melatonin Treatment in Septic Newborns." *Pediatr Res*, 2001: 50:756-60.
- Gitto E, Pellegrino S, Gitto P, Barberi I and Reiter R. "Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin." *J Pineal Res*, 2009: 128-139.
- Gitto E, Reiter RJ, Amodio A, Romeo C, Cuzzocrea E, Sabatino G, Buonocore G, Cordaro V, Trimarchi G, Barberi I. «Early indicators of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome and their inhibition by melatonin.» *J Pineal Res*, 2004: 36:250-5.
- Gitto E, Reiter RJ, Cordaro SP, La Rosa M, Chiurazzi P, Trimarchi G, Gitto P, Calabró MP, Barberi I. "Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin." *Am J Perinatol*, 2004: 21:209-16.

- Gitto E, Reiter RJ, Sabatino G, Buonocore G, Romeo C, Gitto P, Bugge C, Trimarchi G, Barberi I. «Correlation among cytokines, bronchopulmonary dysplasia and modality of ventilation in preterm newborns: improvement with melatonin treatment.» *J Pineal Res*, 2005: 39:287-93.
- Gitto E, Romeo C, Reiter RJ, Impellizzeri P, Pesce S, Basile M, Antonuccio P, Trimarchi G, Gentile C, Barberi I, Zuccarello B. "Melatonin reduces oxidative stress in surgical neonates." *J Pediatr Sur*, 2004: 39:184-9.
- Goldberg-Stern H, Oren H, Peled N, Garty BZ. «Effect of melatonin on seizure frequency in intractable epilepsy:a pilot study.» *J Child Neurol*, 2012: 27:1524-8. .
- Golski CA, Rome ES, Martin RJ, Frank SH, Worley S, Sun Z, Hibbs AM. «Pediatric specialists' beliefs about gastroesophageal reflux disease in premature infants.» *Pediatrics*, 2010: 125:96-104.
- González-Luis G, Jordán I, Rodríguez-Miguélez J, Botet F, Figueras J. «Patología neonatal en los menores de 1500 gramos con relación al antecedente de corioamnionitis.» *An Esp Pediatr*, 2002: 56:551-5.
- Greenough A, Ahmed N. «Perinatal prevention of bronchopulmonary dysplasia.» *J Perinat Med*, 2012: 19 (ahead of print).
- Guénolé F, Baleyte JM. «Meta-analysing the effectiveness of melatonin for sleep-disturbed individuals with autism spectrum conditions: should Rett syndrome be included?» *Dev Med Child Neurol*, 2011: 53:1063.
- Haadad GG, Pérez-Fontán J. «Desarrollo del Aparato Respiratorio.» En *Nelson. Tratado de Pediatría*, de Kliegman RM, Jenson HB. Behrman RE, 1357-1359. Madrid: Elsevier, 2004.
- Hack M, Taylor HG, Drotar D. «Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-aged children born with extremely low-birth-weight in the 1990s.» *JAMA*, 2005: 294:318-25.
- Hallman M, Kulovich M, Kirkpatrick E, Sugarman RG, Gluck L. «Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity.» *Am J Obstet Gynecol*, 1976: 125:613-7.
- Hardeland R, Reiter RJ, Poeggeler B, Tan DX. "The significance of the metabolism of the neurohormone melatonin: antioxidative protection and formation of bioactive substances." *Neurosci Biobehav Rev*, 1993: 17:347-57.
- Harman, D. "Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry." *J Gerontol*, 1956: 11:298-300.

Helve O, Pitkänen OM, Andersson S, O'Brodivich H, Kirjavainen T, Otulakowski G. «Low expression of human epithelial sodium channel in airway epithelium of preterm infants with respiratory distress.» *Pediatrics*, 2004: 113:1267-72.

Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, Offringa M. "Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants." *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD000104.

Hintz SR, Poole WK, Wright LL, Fanaroff AA, Kendrick DE, Laptook AR, Goldberg R, Duara S, Stoll BJ, Oh W. «Changes in mortality and morbidities among infants born at less than 25 weeks during the post-surfactant era.» *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2005: 90:128-33.

Hoekstra RE, Jackson JC, Myers TF, Frantz ID 3rd, Stern ME, Powers WF, Maurer M, Raye JR, Carrier ST, Gunkel JH. "Improved neonatal survival following multiple doses of bovine surfactant in very premature neonates at risk for respiratory distress syndrome." *Pediatrics*, 1991: 88:10-8.

Holanda FS, Tufik S, Bignotto M, Maganhin CG, Vieria LH, Baracat EC, Soares JM. «Evaluation of melatonin on the precocious puberty: a pilot study.» *Gynecol Endocrinol*, 2011: 27:519-23.

Honrubia D, Stark AR. «Síndrome de distrés respiratorio.» En *Manual de Cuidados Neonatales*, de Eichenwald EC, Stark AR. Cloherty JP, 395-404. Barcelona: Masson SA, 2005.

Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, Kajantie E. «Glucose regulation in young adults with very low birth weight.» *N Eng J Med*, 2007: 356:2053-63.

Husson I, Mesplés B, Bac P, Vamecq J, Evrard P, Gressens P. «Melatonergic neuroprotection of the murine periventricular white matter against neonatal excitotoxic challenge.» *Ann Neurol*, 2002: 51:82-92.

Illnerová H, Buresová M, Presl J. "Melatonin rhythm in human milk." *J Clin Endocrinol Metab*, 1993: 77:838-841.

Illnerová H, Buresová M, Presl J. "Melatonin rhythm in human milk." *J Clin Endocrinol Metab*, 1993: 77:838-41.

Illnerová H, Vanécek K, Krecek J, Wetterberg L, Sääf J. "Effect of one minute exposure to light at night on rat pineal serotonin N-acetyltransferase and melatonin." *J Neurochem*, 1979: 32:673-5.

International Liaison Committee on Resuscitation, . "The International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) consensus on science with treatment recommendations for



pediatric and neonatal patients: pediatric basic and advanced life support." *Pediatrics*, 2006: 117:955-77.

Iriondo M, Burón E. «Anticipación y preparación. Límites de la reanimación.» En *Manual de reanimación neonatal Sociedad Española de Neonatología*, de Grupo de RCP Neonatal de la Sociedad Española de Neonatología editores., 31-6. Madrid: Ergon, 2007.

Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, Fujimura M, Matsuo M. «Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005.» *Pediatrics*, 2009: 123:445-50.

Izquierdo Macián MI, López Andreu JA, Morcillo Sopena F. «Displasia broncopulmonar.» En *Protocolos de Neonatología AEP*, de Junta Directiva de la Sociedad Española de Neonatología (SEN), 316-33. 2008.

James SP, Mendelson WB, Sack DA, Rosenthal NE, Wehr TA. «The effect of melatonin on normal sleep.» *Neuropsychopharmacology*, 1987: 1:41-4.

Jan JE, Espezel H, Appleton RE. "The treatment of sleep disorders with melatonin." *Dev Med Child Neurol*, 1994: 36:97-107.

Jan JE, Freeman RD, Fast DK. «Melatonin treatment of sleep-wake cycle disorders in children and adolescents.» *Dev Med Child Neurol*, 1999: 41:491-500.

Jan JE, Freeman RD. «Melatonin therapy for circadian rhythm sleep disorders in children with multiple disabilities: what have we learned in the last decade?» *Dev Med Child Neurol*, 2004: 46:776-82.

Jan JE, Wasdell MB, Freeman RD, Bax M. «Evidence supporting the use of melatonin in short gestation infants.» *J Pineal Res*, 2007: 42:22-7.

Jan JE, Wasdell MB, Reiter RJ. «Melatonin therapy of pediatric sleep disorders: recent advances, why it works, who are the candidates and how to treat.» *Curr Pediatr Rev*, 2007: 3:214-24.

Jobe AH, Hillman N, Polglase G, Kramer BW, Kallapur S, Pillow J. «Injury and inflammation from resuscitation of the preterm infant.» *Neonatology*, 2008: 94:190-6.

Jobe AH, Ikegami M. "Biology of surfactant." *Clin Perinatal*, 2001: 28:655-69.

Jobe AH, Soll RF. "Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments." *Am J Obstet Gynecol*, 2004: 190:878-81.

Johnson PJ, . «Caffeine citrate therapy for apnea of prematurity.» *Neonatal Netw*, 2011: 30:408-12.



Johnston ED, Boyle B, Juszczak E, King A, Brocklehurst P, Stenson BJ. «Oxygen targeting in preterm infants using the Masimo Set Radical pulse oximeter.» *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, 2011: 96:429-33.

Jonas HA, Khalid N, Schwartz SM. «The relationship between caesarean section and neonatal mortality in very-low-birthweight infants born in Washington State, USA.» *Paediatr Perinat Epidemiol*, 1999: 13:170-89.

Jyang ZD, Brosi DM, Wilkinson AR. «Hearing impairment in preterm very low birthweight babies detected at term by brainstem auditory evoked responses.» *Acta Paediatr*, 2001: 90:1411-5.

Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, Colby C, Fairchild K, Gallagher J, Hazinski MF, Halamek LP, Kumar P, Little G, McGowan JE, Nightengale B, Ramirez MM, Ringer S, Simon WM, Weiner GM, Wyckoff M, Zaichkin J. «Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.» *Circulation*, 2010: 122:909-19.

Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al. «Neonatal Resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care.» *Circulation*, 2010: 122:909-919.

Kaur C, Sivakumar V, Ling EA. «Melatonin protects periventricular white matter from damage due to hypoxia.» *J Pineal Res*, 2010: 48:185-93.

Kennaway DJ, Flanagan DE, Moore VM, Cockington RA, Robinson JS, Phillips Di. «The impact of fetal size and length of gestation on 6-sulphatoxymelatonin excretion in adult life.» *J Pineal Res*, 2001: 30:188-92.

Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. «Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity.» *J Clin Endocrinol Metab*, 1992: 75:367-9.

Kent AL, Wright IM, Abdel-Latif ME. «Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants.» *Pediatrics*, 2012: 129:124-31.

Kimata H. "Laughter elevates the levels of breast-milk melatonin." *J Psychosom Res*, 2007: 62:699-702.

Kimata, H. "Laughter elevates the levels of breast-milk melatonin." *J Psychosom Res*, 2007: 62:699-702.

Kimberly G.Lee, Cloherty JP. «Identificación del recién nacido de alto riesgo y valoración de la edad gestacional, prematuridad, hipermadurez, peso elevado y bajo peso para la edad gestacional.» En *Manual de Cuidados Neonatales*, de Eichenwald EC, Stark AR. Cloherty JP, 50-66. Barcelona: Masson, 2005.

- Kivela A, Kauppila A, Leppäluoto J, Vakkuri O. "Melatonin in infants and mothers at delivery and in infants during the first week of life." *Clin Endocrinol*, 1990: 32:593-8.
- Kochanek KD, Kirmeyer SE, Martin JA, Strobino DM, Guyer B. «Annual Summary of vital statistics: 2009.» *Pediatrics*, 2012: 129:338-48.
- Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, Pierrat V, Rozé JC, Messer J, Thiriez G, Burguet A, Picaud JC, Bréart G, Kaminski M. «Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study.» *Lancet*, 2008: 371:813-20.
- Laurie S, Matas Z, Boaz M, Fux A, Golan A, Sadan O. "Different degrees of fetal oxidative stress in elective and emergent caesarean section." *Neonatology*, 2007: 92:111-5.
- Leaf A, Dorling J, Kempley S, McCormick K, Mannix P, Linsell L, Juszczak E, Brocklehurst P. «Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial.» *Pediatrics*, 2012: 129:1260-8.
- Leproult R, Colecchia EF, L'Hermite-Baleriaux M, Van Cauter E. «Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels.» *J Clin Endocrinol Metab*, 2001: 86:151-7.
- Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, Lee TH, Mor W. «Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes.» *J Am Chem Soc*, 1958: 80:2587.
- Lewy AJ, Tetsuo M, Markey SP, Goodwin FK, Kopin IJ. «Pinelectomy abolishes plasma melatonin in the rat.» *J Clin Endocrinol Metab*, 1980: 50:204-5.
- Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. "Light suppresses melatonin secretion in humans." *Science*, 1980: 210:1267-9.
- Liggins GC, Howie RN. "A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants." *Pediatrics*, 1972: 50:515-25.
- Lin PW, Stoll BJ. «Necrotising enterocolitis.» *Lancet*, 2006: 368:1271-83.
- Lista G, Castoldi F, Fontana P, Reali R, Reggiani A, Bianchi S, Compagnoni G. «Lung inflammation in preterm infants with respiratory distress syndrome: effects of ventilation with different tidal volumes.» *Pediatr Pulmonol*, 2006: 41:357-63.
- López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macías M, Silny J, Sifrim D. «Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux.» *Pediatrics*, 2006: 118:299-308.

- Lynch HJ, Wurtman RJ, Moskowitz MA, Archer MC, Ho MH. «Daily rhythm in human urinary melatonin.» *Science*, 1975: 187:169-71.
- M, Vento, Moro M, y Arruza L, Villar G, Izquierdo I, Roberts LJ, Arduini A, Escobar JJ, Sastre J, Asensi MA Escrig R. «Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, and chronic lung disease.» *Pediatrics*, 2009: 134:439-49.
- Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. «Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*.» *Cochrane Database Syst Rev*, 2003: CD003744.
- Macías M, Rodríguez-Cabezas MN, Reiter RJ, Osuna A, Acuña-Castroviejo D. "Presence and effects of melatonin in *Trypanosoma Cruzi*." *J Pineal Res*, 1999: 27:86-94.
- Maestroni M, Conti A, Pierpaoli W. «Pineal melatonin, its fundamental immunoregulatory role in aging and cancer.» *Ann N Y Acad Sci*, 1988: 591:141-8.
- Magri F, Sarra S, Cinchetti W, Guazzoni V, Fioravanti M, Cravello L, Ferrari E. "Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians." *J Pineal Res*, 2004: 36:256-61.
- Malloy, MH. «Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000-2003.» *Pediatrics*, 2008: 122:285-92.
- Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, Zanussi G, Engelund IE, Skjaerven R, Irgens LM. "Early death, morbidity and need of treatment among extremely premature infants." *Pediatrics*, 2005: 115:1289-98.
- Marseglia L, Aversa S, Barberi I, Salpietro CD, Cusumano E, Speciale A, Saija A, Romeo C, Trimarchi G, Reiter RJ, Gitto E. «High endogenous melatonin levels in critically ill children: a pilot study.» *J Pediatr*, 2012: 162:357-60.
- Martin N, Perapoch J. «Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución.» *An Esp Pediatr*, 2003: 58:156-61.
- Martinez Soriano, G. *Glandula Pineal. Estructura y función*. Valencia: Gregori, 1987.
- Mathews TJ, MacDorman MF. "Infant mortality statistics from 2005 period linked birth/infant death data set." *Natl Vital Stat Rep*, 2008: 57:1-32.
- Mathews TJ, MacDorman MF. "Infant mortality statistics from the 2007 period linked birth/infant death data set." *Natl Statistics Rep*, 2011: 59:1-30.
- Mathews TJ, Miniño AM, Osterman MJ, Strobino DM, Guyer B. «Annual summary of vital statistics: 2008.» *Pediatrics*, 2011: 127:146-57.

Matsuzuka T, Sakamoto N, Ozawa M, Ushitani A, Hirabayashi M, Kanai Y. «Alleviation of maternal hyperthermia-induced early embryonic death by administration of melatonin to mice.» *J Pineal Res*, 2005: 39:217-27.

McColley SA, Morty RE. «Update in pediatric lung disease.» *Am J Respir Crit Care Med*, 2012: 186:30-4.

McCord CP, Allen FP. «Evidences associating pineal gland function of alterations in pigmentation. .» *J Exptl Zool*, 1917: 23:207.

Melke J, Goubran Botros H, Chaste P, Betancur C, Nygren G, Anckarsäter H, Rastam M, Ståhlberg O, Gillberg IC, Delorme R, Chabane N, Mouren-Simeoni MC, Fauchereau F, Durand CM, Chevalier F, Drouot X, Collet C, Launay JM, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T. «Abnormal melatonin synthesis in autism spectrum disorders.» *Mol Psychiatry*, 2008: 13:90-8.

Menéndez-Peláez A, Howes KA, González-Brito A, Reiter RJ. "N-acetyltransferase activity, hydroxyindole-O-methyltransferase activity, and melatonin levels in the Harderian glands of the female Syrian hamster: changes during the light:dark cycle and the effect of 6-parachlorophenylalanine." *Biochem Biophys Res Commun*, 1987: 145:1231-8.

Merrill JD, Ballard RA. "Pulmonary surfactant for neonatal respiratory disorders." *Curr Opin Pediatr*, 2003: 15:149-54.

Miller SS, Lee HC, Gould JB. «Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes.» *J Perinatol*, 2011: 31:49-56.

Molina Carballo A, Muñoz Hoyos A, Uberos Fernández J, Acuña Castroviejo D, Molina Font JA. «Funcionalismo pineal (tasas de melatonina) en niños sanos de diferentes edades. Actualidad e interés del estudio de la glándula pineal en Pediatría.» *An Esp Pediatr*, 1996: 45:33-44.

Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB. «Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants.» *N Engl J Med*, 2008: 358:700-8.

Munck P, Haataja L, Maunu J, Parkkola R, Rikalainen H, Lapinleimu H, Lehtonen L. «Cognitive outcome at 2 years of age in Finnish infants with very low birth weight born between 2001 and 2006.» *Acta Paediatr*, 2010: 99:359-66.

Mundigler G, Delle-Karth G, Koreny M, Zehetgruber M, Steindl-Munda P, Marktl W, Ferti L, Siostrzonek P. «Abolished circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis.» *Crit Care Med*, 2002: 30:536-40.

Muñoz Hoyos A, Bonillo Perales A, Avila Villegas R, Gonzalez Ripoll M, Uberos J, Florido-Navio J, Molina Carballo A. "Melatonin levels during the first week of life and their relation with the antioxidant response in the Perinatal Period." *Neonatology*, 2007: 92:209-16.

Muñoz Hoyos A, Jaldo Alba F, Molina Carballo A, Rodríguez Cabezas T, Molina Font JA, Acuña Castroviejo D. "Absence of plasma melatonin circadian rhythm during the first 72h of life in human infants." *J Clin Endocrinol Metab*, 1993: 77:699-703.

Muñoz Hoyos A, Rodríguez-Cabezas T, Molina-Carballo A, Martínez Sempere JJ, Ruiz Cosano C, Acuña Castroviejo D. "Melatonin concentration in the umbilical artery and vein in human preterm and term neonate and neonates with acute fetal distress." *J Pineal Res*, 1992: 13:184-91.

Muñoz-Hoyos A, Sánchez-Forte M, Molina-Carballo A, Escames G, Martín-Medina E, Reiter RJ, Molina-Font JA, Acuña-Castroviejo D. «Melatonin's role as an anticonvulsant and neuronal protector: experimental and clinical evidence.» *J Child Neurol*, 1998: 13:501-9.

Muñoz-Hoyos A, Rodríguez T, Molina A, García J, Escames G, y Martín M. «Regulación de la síntesis de melatonina.» En *Melatonina: realidad actual y posibilidades futuras en pediatría*, de Molina Carballo A, Molina Font JA, Fernández García JM, Acuña CastroViejo D. Muños Hoyos A, 93-122. Jaen: Formación Alcalá, 2002.

Network, SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research, y Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, Yoder BA, Faix RG, Das A, Poole WK, Donovan EF, Newman NS, Ambalavanan N, Frantz ID 3rd, Buchter S, Sánchez PJ, Finer NN. «Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants.» *N Engl J Med*, 2010: 362:1970-9.

Nitta K, Kobayashi T. «Impairment of surfactant activity and ventilation by proteins in lung edema fluid.» *Respir Physiol*, 1994: 95:43-51.

Northway WH Jr, Rosen RC, Porter DY. "Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia." *N Eng J Med*, 1967: 276:357-68.

Oh W, Poindexter BB, Perritt R. «Association between fluid intake and wight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants.» *J Pediatr*, 2005: 147:786-90.

Okatani Y, Okamoto K, Hayashi K, Wakatsuki A, Tamura S, Sagara Y. «Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term.» *J Pineal Res*, 1998: 25:129-34.

Olea JI, Corretger FJ, Salvat M, Frau E, Galiana C, Fiol M. «Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro.» *An Esp Pediatr*, 1997: 47:172-6.

Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, Dent J, Davidson GP. «Mechanisms of gastro-esophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease.» *Gut*, 2002: 51:475-9.

Owuor ED, Kong AN. «Antioxidants and oxidants regulated signal transduction pathways.» *Biochem Pharmacol*, 2002: 64:765-70.

- Özcengiz D, Gunes Y, Ozmete O. «Oral melatonin, dexmedetomidine, and midazolam for prevention of postoperative agitation in children.» *J Anesth*, 2011: 25:184-8.
- Pandit PB, Dunn MS, Colucci EA. «Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary haemorrhage.» *Pediatrics*, 1995: 95:32-6.
- Pang SF, Yu HS, Suen HC, Brown GM. "Melatonin in the retina of rats: a diurnal rhythm." *J Endocrinol*, 1980: 87:89-93.
- Panzer A, Viljoen M. « The validity of melatonin as an oncostatic agent. .» *J Pineal Res*, 1997: 22:184-202.
- Peralta J, Abelairas J. «Fotocoagulación con láser de diodo para la retinopatía del prematuro pre-umbral en zona I.» *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2001: 76:19-23.
- Pin-Arboledas G, Lluch-Roselló A. «Melatonina: pros y contras de su empleo en atención primaria.» *An Pediatr Contin*, 2011: 9:121-27.
- Poeggeler B, Hardeland R. "Detection and quantification of melatonin in a dinoflagellato, *Gonyaulax polyedra*: solutions to the problem of methoxyindole destruction in non-vertebrate material." *J Pineal Res*, 1994: 17:1-10.
- Polin RA, St Geme JW. «Neonatal Sepsis.» *Adv Pediatr Infect Dis*, 1992: 7:25-61.
- Quera Salva MA, Hartley S, Barbot F. «Circadian rhythms, melatonin and depression.» *Curr Pharm Des*, 2011: 17:1459-70.
- Raju TN, Langenberg P. «Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis.» *J Pediatr*, 1993: 123:603-10.
- Reiter RJ, . "Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and os its physiological interactions." *Endocr Rev*, 1991: 12:151-80.
- Reiter RJ, . "The pineal gland and melatonin in relation to aging: a summary of the theories and of the data." *Exp Gerontol*, 1995: 30:199-212.
- Reiter RJ, Fraschini F. «Endocrine aspects of the mammalian pineal gland: a review.» *Neuroendocrinology*, 1969: 5:219-55.
- Reiter RJ, Morgan W. « Attempts to characterize the convulsive response of parathyroidectomized rats to pineal gland removal.» *Physiol Behav*, 1972: 40:254-7.
- Reiter RJ, Tan DX, Fuentes-Broto L. «Melatonin: a multitasking molecule.» *Prog Brain Res.*, 2010: 181:127-51.
- Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Lopez-Burillo S. «Melatonin, longevity and health in the aged: an assessment.» *Radic Res*, 2002: 36:1323-9.

- Reiter RJ, Tan DX, Sainz RM, Mayo JC, López- Burillo S. «Melatonin:reducing the toxicity and increasing the efficacy of drugs.» *J Pharm Pharmacol*, 2002: 54:1299-321.
- Reiter, RJ. «Melatonin suppression by static and extremely low frequency electromagnetic fields:relationship to the reported increased incidence of cancer.» *Rev Environ Health*, 1994: 10:171-86.
- Reiter, RJ. «Melatonin: clinical relevance.» *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2003: 17:273-85.
- Reiter, RJ. «Oxygen radical detoxification processes during aging: the functional importance of melatonin.» *Aging (Milano)*, 1995: 7:340-51.
- Reiter, RJ. «Pineal melatonin:cell biology of its synthesis and of its physiological interactions.» *Endocr Rev*, 1991: 12:151-80.
- Reiter, RJ. «The mammalian pineal gland: structure and function.» *Am J Anat*, 1981: 162:287-313.
- Reiter, RJ. «The pineal gland of the human.» 178-194. Montreal: Eden Press, 1982.
- Ricci, B. «Refractive errors and ocular motility disorders in preterm babies with ot without retinopathy of prematurity.» *Ophtalmologica*, 1999: 213:295-9.
- Riley CA, Boozer K, King TL. «Antenatal corticosteroids at the beginning of the 21st century.» *J Midwifery Womens Health*, 2011: 56:591-7.
- Rodríguez C, Mayor JC, Sainz RM, Antolín I, Herrera F, Martín V, Reiter RJ. «Regulation of antioxidant enzymes: a significant role for melatonin.» *J Pineal Res*, 2004: 36:1-9.
- Rodríguez-Alarcón J, Melchor JC. «Rotura prematura de membranas pretérmino.» En *Algoritmos diagnóstico-terapéuticos en el recién nacido de muy bajo peso.*, de Morcillo F, Salcedo S. Valls i Soler A, 15-16. Barcelona: Laboratorios Serono, 2000.
- Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, Charry L, Bastidas JA, Perez LA, Rojas C, Ovalle O, Celis LA, Garcia-Harker J, Jaramillo ML. «Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial.» *Pediatrics*, 2009: 123:137-42.
- Rotteveel J, Van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. «Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults.» *Pediatrics*, 2008: 122:313-21.
- Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL. «Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children:recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition.» *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001: 32:1-31.



- Sadowsky DW, Yellon S, Mitchell MD, Nathanielsz PW. «Lack of effect of melatonin on myometrial electromyographic activity in the pregnant sheep at 138-142 days gestation (term= 147 days gestation).» *Endocrinology*, 1991: 128:1812-8.
- Saito S, Tachibana T, Choi YH, Denbow DM, Furuse M. «ICV melatonin reduces acute stress responses in neonatal chicks.» *Behav Brain Res*, 2005: 165:197-203.
- Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Alonso-González C, Reiter RJ. «Melatonin uses in oncology: breast cancer prevention and reduction of the side effects of chemotherapy and radiation.» *Expert Opin Investig Drugs*, 2012: 21:819-31.
- Sánchez-Barceló EJ, Mediavilla MD, Reiter RJ. «Clinical Uses of melatonin in pediatrics.» *Int J Pediatr*, 2011: 2011:892624.
- Sassano-Higgins S, Friedlich P, Seri I. «A meta-analysis of dopamine use in hypotensive preterm infants: blood pressure and cerebral hemodynamics.» *J Perinatol*, 2011: 31:647-55.
- Saugstad, OD. «Bronchopulmonary dysplasia, oxidative stress and antioxidants.» *Semin Neonatol*, 2003: 8:39-49.
- Saugstad, OD. «Oxidative stress in the newborn- A 30 year perspective.» *Biol Neonate*, 2005: 88:228-36.
- Saugstad, OD. «Oxygen radical disease in neonatology.» *Semin Neonatol*, 1998: 3:229-38.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, Solimano A, Tin W. «Caffeine therapy for apnea of prematurity.» *N Engl J Med*, 2006: 354:2112-21.
- Scott SM, Watterberg KL. «Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants.» *Pediatr Res*, 1995: 37:112-6.
- Seger N, Soll R. "Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome." *Cochrane Database Syst Rev*, 2009: CD007836.
- Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. «Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants.» *Cochrane Database Syst Rev*, 2007: CD002057.
- Shamseer L, Vohra S. «Complementary, holistic, and integrative medicine: Melatonin.» *Pediatrics in Review*, 2009: 30:223-8.
- Shek DT, Ma CS. «Longitudinal data analyses using linear mixed models in SPSS: concepts, procedures and illustrations.» *Scientific World Journal*, 2011: 11:42-76.
- Sheldon, SH. «Pro-convulsant effects of oral melatonin in neurologically disabled children.» *Lancet*, 1998: 351:1254.



- Shoji H, Koletzko B. "Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007: 10:324-8.
- Signorini C, Ciccoli L, Leoncini S, Carloni S, Perrone S, Comporti M, Balduini W, Buonocore G. «Free iron, total F-isoprostanes and total F-neuroprostanes in a model of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: neuroprotective effect of melatonin.» *J Pineal Res*, 2009: 46:148-52.
- Silman, R. «Melatonin and the human gonadotrophin-releasing hormone pulse generator.» *J Endocrinol*, 1991: 128:7-11.
- Silverman WA, Andersen DH. «A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate, and necropsy findings among premature infants.» *Pediatrics*, 1956: 17:1-10.
- Sivan Y, Laudon M, Kuint J, Zisapel N. «Low melatonin production in infants with a life-threatening event.» *Dev Med Child Neurol*, 2000: 42:487-91.
- Sivan Y, Laudon M, Kuint J, Zisapel N. «Low melatonin production in infants with a life-threatening event.» *Dev Med Child Neurol*, 2000: 42:487-91.
- Smith AC, Dykens E, Greenberg F. "Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome." *Am J Med Genet*, 1998: 81:179-85.
- Snyder SH, Zweig M, Axelrod J. "Control of the circadian rhythm in serotonin content of the rat pineal gland." *Life Sci*, 1964: 3:1175-9.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Neonatología, et al. «Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas.» *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2003: 21:417-23.
- Sola A, Saldeño YP, Favareto V. «Clinical practices in neonatal oxygenation: where have we failed? What can we do?» *J Perinatol*, 2008: 28:28-34.
- Soll RF, Blanco F. «Natural surfactant extract vs. synthetic surfactant in the treatment of established respiratory distress syndrome. Systematic Review.» *Cochrane Neonatal Group Issue*, 2003: Issue 1.
- Srinivasan V, Mohamed M, Kato H. «Melatonin in bacterial and viral infections with focus on sepsis: a review.» *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*, 2012: 6:30-9.
- Stein RE, Siegel MJ, Bauman LJ. «Are children of moderately low birth weight at increased risk for poor health? A new look at an old questio.» *Pediatrics*, 2006: 118:217-23.
- Stewart A, Brion LP, Soll R. "Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants." *Cochrane Database Syst Rev*, 2011: CD001454.

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, Fanaroff AA, Lemons JA, Donovan EF, Oh W, Stevenson DK, Ehrenkranz RA, Papile LA, Verter J, Wright LL. «Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.» *J Pediatric*, 1996: 129:63-71.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, Donovan EF, Stark AR, Tyson JE, Oh W, Bauer CR, Korones SB, Shankaran S, Laptook AR, Stevenson DK, Papile LA, Poole WK. «Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network.» *Pediatrics*, 2002: 110:285-91.

Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD. «Neurodevelopment and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection.» *JAMA*, 2004: 292:2357-65.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. "Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network." *Pediatrics*, 2010: 126:443.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BB, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID 3rd. «Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network.» *Pediatrics*, 2010: 126:443-56.

Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF. "Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network." *Pediatrics*, 2010: 126:443.

Su B, Lin H, Chiu H, Hsieh H, Chen H, Tsai Y. «Comparison of ibuprofen and indometacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomised controlled trial.» *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed*, 2008: 93:94-9.

SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Finer NN, Carlo WA, et al. «Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants.» *N Engl J Med*, 2010: 362:1970-9.

Suresh GK, Soll RF. "Overview of surfactant replacement trials." *J Perinatol*, 2005: 25:suppl 2:S40.

Sury MR, Fairweather K. «The effect of melatonin on sedation of children undergoing magnetic resonance imaging.» *Br J Anaesth*, 2006: 97:220-25.

Swaab DF, Chung WC, Kruijver FP, Hofman MA, Hestiantoro A. «Sex differences in the hypothalamus in the different stages of human life.» *Neurobiol Aging*, 2003: 24:1-16.

Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. «Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth.» *JAMA*, 2008: 300:170-1.

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Halliday HL. "European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants-2010 update." *Neonatology*, 2010: 97:402-17.

Tamura H, Nakamura Y, Terron MP, Flores LJ, Manchester LC, Tan DX, Sugino N, Reiter RJ. "Melatonin and pregnancy in the human." *Reprod Toxicol*, 2008: 25:291-303.

Tan D, Reiter RJ, Chen LD, Poeggeler B, Manchester LC, Barlow-Walden LR. «Both physiological and pharmacological levels of melatonin reduce DNA adduct formation induced by the carcinogen safrole.» *Carcinogenesis*, 1994: 15:215-8.

Tan DX, Reiter RJ, Manchester LC, Yan MT, El-Sawi M, Sainz RM, Mayo JC, Kohen R, Allegra M, Hardeland R. «Chemical and physical properties and potential mechanisms: melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger. .» *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2002: 2:181-97.

Tipnis NA, Tipnis SM. «Controversies in the treatment of gastroesophageal reflux disease in preterm infants.» *Clin Perinatol*, 2009: 36:153-64.

Vakkuri, O. "Diurnal rhythm of melatonin in human saliva." *Acta Physiol Scand*, 1985: 124:409-12.

Valls i Soler A, Páramo Andrés S, Fernández-Ruanova B, Morcillo Sopena F, Monleón Alegre FJ, Carretero Díaz V, Marín Herrero J. «Proyecto EURAIL. Estrategias de prevención y tratamiento contra la inmadurez pulmonar en España.» *An Pediatr*, 2003: 58:45-51.

Van Baar AL, Vermaas J, Knots E, de Kleine MJ, Soons P. «Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks' gestational age.» *Pediatrics*, 2009: 124:251-7.

Van Kaam, A. «Lung protective ventilation in neonatology.» *Neonatology*, 2011: 99:338-41.

Varsila E, Pitkänen O, Hallman M, Andersson S. «Immaturity-dependent free radical activity in premature infants.» *Pediatr Res*, 1994: 36:55-9.

Vento M, Saugstad OD, Ramji S. «Reanimación normoxémica en la sala de partos.» *An Pediatr*, 2006: 67:419-21.

Verlato G, Cogo PE, Balzani M, Gucciardi A, Burattini I, De Benedictis F, Martiri G, Carnielli VP. "Surfactant status in preterm neonates recovering from respiratory distress syndrome." *Pediatrics*, 2008: 122:102-8.

Vohr BR, Wright LL, Poole WK, Mc Donald SA. "Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998." *Pediatrics*, 2005: 116:635-43.

Waldhauser F, Boepple PA, Schemper M. «Serum melatonin in central precocious puberty is lower than in age-matched prepubertal children.» *J Clin Endocrinol Metab*, 1991: 73:793-6.

Waldhauser F, Ehrhart B, Förster E. "Clinical aspects of the melatonin action: impact of development, aging, and puberty, involvement of melatonin in psychiatric disease and importance of neuroinmunoendocrine interactions." *Experientia*, 1993: 49:671-81.

Wasdell MB, Jan JE, Bomben MM, Freeman RD, Rietveld WJ, Tai J, Hamilton D, Weiss MD. «A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep maintenance in children with neurodevelopmental disabilities.» *J Pineal Res*, 2008: 44:57-64.

Weibel L, Brandenberger G. «The start of the quiescent period of cortisol remains phase locked to the melatonin onset despite circadian phase alterations in humans working the night schedule.» *Neurosci Lett*, 2002: 318:89-92.

Weiss MD, Salpekar J. «Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments.» *CNS Drugs*, 2010: 24:811-28.

Welin AK, Svedin P, Lapatto R, Sultan B, Hagberg H, Gressens P, Kjellmer I, Mallard C. «Melatonin reduces inflammation and cell death in white matter in the mid-gestation fetal sheep following umbilical cord occlusion.» *Pediatr Res*, 2007: 61:153-8.

Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M. «Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia.» *BMC Pulm Med*, 2011: 11:7.

Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, Hack M. "Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002." *Pediatrics*, 2007: 119:37-45.

Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. «Neurologic and development disability after extremely preterm birth. EPIcure study group.» *N Engl J Med*, 2000: 343:378-84.

Wurtman RJ, Roth W, Altschule MD, Wurtman JJ. «Interactions of the pineal and exposure to continuous light on organ weights of female rats.» *Acta Endocrinol*, 1961: 36:617-24.

Wurtman, R J, H M Shein, and F Larin. "Mediation by -adrenergic receptors of effect of norepinephrine on pineal synthesis of (14C) serotonin and (14C) melatonin." *J Neurochem*, 1971: 18:1683-7.

Yinon Y, Haas J, Mazaki-Tovi S, Lapidot N, Mazkereth R, Hourvitz A, Sivan E, Schiff E, Weisz B. «Should patients with documented fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation be treated with steroids?» *Am J Obstet Gynecol*, 2012: 207:222-4.

Yoder BA, Siler-Khodr T, Winter VT, Coalson JJ. "High-frequency oscillatory ventilation: effects on lung function, mechanics, and airway cytokines in the immature baboon model for neonatal chronic lung disease." *Am J Respir Crit Care Med*, 2000: 162:1867-76.

Yost CC, Soll RF. "Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome." *Cochrane Database Syst Rev*, 2000: CD001456.

## 8. ANEXOS.

### 8.1. Hoja de recogida de datos.

## **RECOGIDA DE DATOS**

### **ESTUDIO “MELATONINA EN PERIODO NEONATAL”**

**Dra. María Velázquez de Cuéllar**

#### **ID Paciente:**

**\*\* Entregar consentimiento informado antes de realizar el estudio.**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:**

- Deben cumplir al menos uno de los siguientes:

1. Recién nacidos pretérmino (***menores de 37 semanas de edad gestacional, máximo 36 + 6 días de edad gestacional***) que ingresan en nuestra Unidad Neonatal, y cuyos padres autorizan el estudio.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN EL ESTUDIO:**

- No se consideran candidatos al estudio los pacientes que presenten las siguientes condiciones:

1. Recién nacidos mayores o igual a 37 semanas de edad gestacional, a no ser que cumplan criterios de sepsis.
2. No consentimiento por parte de los padres o tutores.

#### **DATOS EPIDEMIOLÓGICOS:**

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Hora de Nacimiento: \_\_\_\_\_

Edad Gestacional: \_\_\_\_\_ Peso al nacimiento: \_\_\_\_\_

Parto: eutócico/ ventosa /fórceps/ cesárea/otros

Bolsa rota: \_\_\_\_\_hs Fiebre materna: \_\_\_\_\_

Reanimación: \_\_\_\_\_. Apgar: \_\_\_\_\_ pH cordón: \_\_\_\_\_

Corticoides neonatales: si/no

## **DISTRÉS RESPIRATORIO NEONATAL**

Se incluyen en el estudio aquellos RNPT con criterios de dificultad respiratoria, a lo largo del ingreso, según el Score de Silverman, incluyendo **LEVE, MODERADO, SEVERO**.

- i. Sin distrés respiratorio: Silverman 0.
- ii. Leve: Silverman 1-3.
- iii. Moderado: Silverman 4-6.
- iv. Severo: Silverman 7-10.

SIGNOS	2	1	0
<b><i>Quejido espiratorio</i></b>	Audible sin fonendo	Audible con el fonendo	Ausente
<b><i>Respiración nasal</i></b>	Aleteo	Dilatación	Ausente
<b><i>Retracción costal</i></b>	Marcada	Débil	Ausente
<b><i>Retracción esternal</i></b>	Hundimiento del cuerpo	Hundimiento de la punta	Ausente
<b><i>Concordancia tóraco-abdominal</i></b>	Discordancia	Hundimiento de tórax y el abdomen	Expansión de ambos en la inspiración

Administración de surfactante: n° dosis/horas de vida \_\_\_\_\_

***Días totales de ventilación mecánica:*** \_\_\_\_\_

***Retirada de oxigenoterapia, días de vida:*** \_\_\_\_\_

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE DISTRÉS RESPIRATORIO:

	<u>Ingreso</u>	<u>48 hs</u>	<u>7 días</u>	<u>14 días</u>	<u>28 días</u>
Fecha					
Hora					
EG corregida					
Peso					
MELATONINA					
SILVERMAN					
<sup>1</sup> Soporte resp					
PIP					
PMVA					
FiO2/flujo O2					
FR// FC					
pH, pCO2, HCO3, EB					
Hcto/Hb					
Ac láctico					
PCR// PCT					
<sup>2</sup> Rx tórax					
<sup>3</sup> Diagnóstico					
Cafeína (Si/no)					

<sup>1</sup> **Tipos de soporte respiratorio:** ventilación mecánica invasiva convencional (VMI), ventilación mecánica en alta frecuencia (VAFO), CPAP, Vapotherm (VPT), gafas nasales (GN).

<sup>2</sup> **Rx tórax:** normal (N), enfermedad de membrana hialina (EMH), condensación neumónica (NM), bronconeumonía (BN), atelectasia (A), infiltrado intersticial (II), neumotórax (NT).

<sup>3</sup> **Diagnóstico:** taquipnea transitoria (TT), enfermedad de membrana hialina (EMH), neumonía (NM), neumotórax (NT), sepsis (S), síndrome de aspiración meconial (SAM), pausas de apnea (PA), displasia broncopulmonar (DBP).



## 8.2. Tablas de datos recogidos.

DATOS CLÍNICOS AL NACIMIENTO						
	Peso (g)	Soporte respiratorio	FiO <sub>2</sub>	Frecuencia respiratoria (rpm)	Frecuencia Cardíaca (lpm)	Administración Cafeína
Caso 1	1300	3	21	60	145	No
Caso 2	1780	3	30	56	163	No
Caso 3	2040	3	21	52	156	No
Caso 4	1960	1	21	71	142	No
Caso 5	1760	3	21	43	130	No
Caso 6	1745	3	25	45	135	No
Caso 7	1622	2	24	48	130	No
Caso 8	1585	3	21	66	125	No
Caso 9	1360	3	21	52	160	No
Caso 10	2460	2	21	52	156	No
Caso 11	2150	3	27	40	157	No
Caso 12	2320	2	24	25	150	No
Caso 13	1450	3	23	47	136	No
Caso 14	1550	3	21	38	120	No
Caso 15	800	3	30	53	140	No
Caso 16	1880	2	24	62	154	No
Caso 17	1795	3	21	46	157	No
Caso 18	1270	3	21	38	148	No
Caso 19	1540	3	25	69	145	No
Caso 20	1565	3	21	65	132	No
Caso 21	2760	3	21	32	146	No
Caso 22	876	4	30	60	125	No
Caso 23	1305	4	25	84	160	No
Caso 24	878	3	25	55	130	No
Caso 25	805	4	45	83	126	No
Caso 26	830	4	30	67	136	No
Caso 27	770	4	40	70	140	No
Caso 28	750	4	30	-	-	No
Caso 29	700	4	40	62	160	No
Caso 30	1370	3	21	47	125	No
Caso 31	1270	3	21	48	130	No
Caso 32	1070	4	21	52	156	No

Tabla 8.1. Datos clínicos al nacimiento (soporte respiratorio: 1= no precisan soporte respiratorio; 2= administra O<sub>2</sub> con gafas nasales; 3=precisa ventilación mecánica no invasiva (CPAPn); 4=precisa ventilación mecánica invasiva).

DATOS ANALÍTICOS AL NACIMIENTO										
	MT pg/ml	pH	pCO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EB	Láctico	Hb	Hcto	PCR	PCT
Caso 1	2,69	7,26	58	25,7	-3,6	-	17,5	-	-	-
Caso 2	2	7,18	66	24,6	-3,8	-	17,4	-	-	-
Caso 3	6,75	7,17	67,4	24,6	-3,8	-	16,6	-	0,12	0,11
Caso 4	4,92	7,33	47	24,9	-0,9	-	16,5	51	0,11	0,08
Caso 5	5,59	7,06	92	26	-4,3	-	16,5	-	0,16	0,15
Caso 6	2	7,19	74	28	-0,2	-	16,4	-	0,15	0,15
Caso 7	2	7,37	45	26	0,7	-	14,3	-	0,12	0,11
Caso 8	2	7,33	45	23,7	-2,2	-	18,3	-	0,15	0,11
Caso 9	5,74	7,27	53	24,3	-2,6	-	17	51	0,28	0,1
Caso 10	12,04	7,3	53	26	-0,3	1	-	-	0,25	0,06
Caso 11	12,93	7,16	68	24,2	-4,5	1,4	21,8	61,8	0,18	-
Caso 12	9,03	7,28	46	21,6	-5,1	1,8	18	51	0,19	-
Caso 13	2	7,11	71	22,6	-6,9	2,5	16,3	49	0,13	0,1
Caso 14	2	7,33	42	22,1	-3,8	3,1	14,3	44,5	9,42	4,69
Caso 15	12	7,38	35	20,7	-4,4	2,3	16,9	50,9	0,2	0,07
Caso 16	12,78	7,26	61	24,7	-2,4	1,9	15,7	45,7	0,15	0,15
Caso 17	116,08	7,24	65	27,9	0,5	1,7	19,4	57	28,3	24,1
Caso 18	5,9	7,32	39	20,1	-6	6,6	18,7	55,6	0,37	-
Caso 19	3,3	7,22	70	28,6	0,9	-	22,2	64	1,53	-
Caso 20	5	7,35	45	21,5	-4,1	2	15,7	45	0,69	1,55
Caso 21	4,1	7,05	81	22,4	-8,1	6,1	9,8	31	0,14	0,6
Caso 22	9	7,1	37	22,9	-1,9	2,4	20,2	58,2	0,13	0,22
Caso 23	0,1	7,29	38,8	18,2	-8,4	4,1	14,8	45	1,92	27,1
Caso 24	2,7	7,33	29,6	20,5	-5,3	5,1	13,8	41,6	6,28	41,4
Caso 25	2,8	7,13	59	19,6	-9,6	1,8	16	47,7	0,21	0,34
Caso 26	14,2	7,39	39	23,6	-1,4	3,4	13,1	39,5	0,26	0,43
Caso 27	2	7,28	53	24,9	-1,8	3,9	14,8	43,3	0,18	0,4
Caso 28	2	7,36	43	25,6	-1,1	3,8	15,8	44,2	0,3	0,43
Caso 29	1	7,18	55	20,5	-	3,7	12,1	36,8	-	-
Caso 30	8,5	7,26	50	22,4	-4,7	0,9	20,5	59,5	0,2	0,66
Caso 31	16	7,23	53	22,2	-5,4	1,1	19,2	55,2	-	0,59
Caso 32	-	7,25	49	21,5	-5,7	8,3	16,4	51	1,39	2,57

Tabla 8.2. Datos analíticos al nacimiento.

DATOS CLÍNICOS A LAS 48h DE VIDA						
	Peso (g)	Soporte respiratorio	FiO <sub>2</sub>	Frecuencia respiratoria (rpm)	Frecuencia Cardíaca (lpm)	Administración Cafeína
Caso 1	1185	3	23	-	110	Si
Caso 2	1744	4	50	-	-	No
Caso 3	1995	1	21	45	162	No
Caso 4	1810	1	21	55	155	No
Caso 5	1660	3	21	71	155	Si
Caso 6	1600	3	25	67	145	Si
Caso 7	1573	1	21	65	165	No
Caso 8	1525	1	21	76	156	No
Caso 9	1280	2	21	65	165	Si
Caso 10	2325	1	21	35	140	No
Caso 11	2074	3	21	42	152	No
Caso 12	2220	1	21	29	123	No
Caso 13	1380	3	21	32	109	Si
Caso 14	1525	4	31	72	159	No
Caso 15	778	3	21	30	156	Si
Caso 16	1884	4	70	65	142	Si
Caso 17	1700	3	21	51	120	No
Caso 18	1180	3	21	-	-	Si
Caso 19	1410	3	21	-	-	Si
Caso 20	1442	2	21	-	-	Si
Caso 21	2760	1	21	45	138	No
Caso 22	798	3	21	45	150	Si
Caso 23	1248	3	30	55	162	Si
Caso 24	775	3	21	71	155	Si
Caso 25	835	4	40	67	155	No
Caso 26	861	4	40	65	145	No
Caso 27	733	4	33	76	165	Si
Caso 28	719	3	33	65	156	Si
Caso 29	700	4	50	-	165	No
Caso 30	1232	2	21	42	140	No
Caso 31	1180	2	23	49	128	No
Caso 32	1079	4	23	34	130	No

**Tabla 8.3. Datos clínicos a las 48 horas de vida (soporte respiratorio: 1= no precisan soporte respiratorio; 2= administra O2 con gafas nasales; 3=precisa ventilación mecánica no invasiva (CPAPn); 4=precisa ventilación mecánica invasiva).**

DATOS ANALÍTICOS A LAS 48h DE VIDA										
	MT pg/ml	pH	pCO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EB	Láctico	Hb	Hcto	PCR	PCT
Caso 1	14,29	7,24	48	20,6	-6,8	-	17,7	-	2,72	0,99
Caso 2	-	7,22	54	22,1	-5,6	-	16	-	-	-
Caso 3	5,75	7,39	37	22,1	-1,9	1,3	15,2	46	0,65	2,08
Caso 4	2,84	7,32	48	24,9	-1,9	0,9	12,5	37,8	0,48	0,17
Caso 5	16,7	7,34	45	24,3	-1,5	-	15,8	-	-	-
Caso 6	23,05	7,27	54	24,4	-2,5	-	14,5	-	-	-
Caso 7	5,98	7,4	32	20,3	-3,5	-	14,4	-	0,26	0,3
Caso 8	2	7,3	42	21	-5,3	-	16,5	-	0,43	1,67
Caso 9	13,57	7,26	50	22,4	-4,7	2,2	18,1	-	-	-
Caso 10	5,13	7,3	50	24,6	-1,8	1,6	12,5	38,7	0,64	2,15
Caso 11	20,57	7,27	48	22	-4,9	1,8	21,2	62,2	1,5	0,58
Caso 12	10,29	7,32	38	19,6	-6,5	1,4	16,2	48,6	0,4	0,17
Caso 13	4,33	7,32	40	20,6	-5,5	1,3	12,8	40,7	38,8	1,29
Caso 14	-	7,34	44	23,7	-2,1	1,5	14,1	38	28,5	3,22
Caso 15	17,4	7,26	52	23,3	-3,8	2,4	15,9	48,9	1,56	7,79
Caso 16	1000	7,3	46	22,9	-4,2	0,8	12,2	37,5	29,2	6,13
Caso 17	76,86	7,3	42	20,7	-5,7	1,6	15,9	47	7,17	-
Caso 18	14	7,35	39	21,5	-4,1	2,8	16	47,9	0,7	0,47
Caso 19	6,9	7,2	59	23,1	-4,9	-	20,2	60,5	2,37	6,55
Caso 20	12,1	7,37	34	19,7	-5,6	1,4	13,5	41,3	4,1	4,05
Caso 21	-	7,35	44	24,3	-2,1	1,5	12,6	36,5	0,45	3,3
Caso 22	23	7,19	57	23,5	-6,4	0,9	-	-	-	-
Caso 23	13,3	7,3	48	23,6	-2,8	1,1	13,9	44	1,45	0,33
Caso 24	8,3	7,39	37	22,4	-2,6	1,7	11,4	36	2,2	2,54
Caso 25	5,3	7,24	59	25,3	-2,1	1,4	13,5	40,3	0,61	0,93
Caso 26	4,6	7,33	40	21,1	-4,8	1,3	13,1	39,5	0,31	0,77
Caso 27	15,8	7,31	45	22,7	-3,6	1,6	11	32,4	10,2	1,04
Caso 28	10,3	7,26	44	19,7	-7,4	-	12,8	37,3	1,03	2,21
Caso 29	2,9	7,15	60	20,9	-	0,9	13,2	39,9	-	-
Caso 30	15,7	7,38	38	22,5	-2,6	2	16	48	3,41	3,08
Caso 31	36,4	7,26	51	22,9	-4,9	1,5	18,8	55	6,85	4,35
Caso 32	9,2	7,38	34	20,1	-5	3	17,5	52,8	23,4	17,1

Tabla 8.4. Datos analíticos a las 48 horas de vida.

DATOS CLÍNICOS A LOS 7 DÍAS DE VIDA						
	Peso (g)	Soporte respiratorio	FiO <sub>2</sub>	Frecuencia respiratoria (rpm)	Frecuencia Cardíaca (lpm)	Administración Cafeína
Caso 1	1232	2	21	36	142	Si
Caso 2	1788	3	21	65	170	Si
Caso 3	1920	1	21	60	154	No
Caso 4	1845	1	21	60	156	No
Caso 5	1725	2	21	43	152	Si
Caso 6	1690	2	23	-	175	Si
Caso 7	1593	1	21	57	155	Si
Caso 8	1530	1	21	59	157	Si
Caso 9	1399	2	21	62	135	Si
Caso 10	2140	1	21	45	148	No
Caso 11	2161	2	24	42	154	No
Caso 12	2215	1	21	41	156	No
Caso 13	1400	2	21	46	152	Si
Caso 14	1571	2	21	48	175	Si
Caso 15	822	2	21	28	155	Si
Caso 16	1890	4	33	59	157	Si
Caso 17	1810	2	25	55	159	Si
Caso 18	1222	2	21	62	150	Si
Caso 19	1477	2	21	49	164	Si
Caso 20	1563	3	21	35	163	Si
Caso 21	2740	1	21	-	-	No
Caso 22	845	2	21	56	150	Si
Caso 23	1330	2	21	43	164	Si
Caso 24	921	3	21	36	163	Si
Caso 25	941	4	30	65	190	No
Caso 26	923	4	29	60	161	Si
Caso 27	758	4	26	60	170	Si
Caso 28	728	4	24	43	153	Si
Caso 29	-	-	-	-	-	-
Caso 30	1414	2	21	57	145	Si
Caso 31	1209	2	21	59	159	Si
Caso 32	990	3	21	64	155	Si

Tabla 8.5. Datos clínicos a los 7 días de vida (soporte respiratorio: 1= no precisan soporte respiratorio; 2= administra O2 con gafas nasales; 3=precisa ventilación mecánica no invasiva (CPAPn); 4=precisa ventilación mecánica invasiva).

DATOS ANALÍTICOS A LOS 7 DÍAS DE VIDA										
	MT pg/ml	pH	pCO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EB	Láctico	Hb	Hcto	PCR	PCT
Caso 1	17,64	7,35	43	23,7	-1,9	-	13,6	-	1,36	-
Caso 2	14,84	7,33	46	24	-2,2	-	12,5	37,4	-	-
Caso 3	11,47	7,36	45	25,4	0	-	15,4	-	-	-
Caso 4	7,35	7,37	41	33,4	-1,8	-	13	-	-	-
Caso 5	17,52	7,41	44	27,9	3,3	-	13	-	1,05	-
Caso 6	30,18	7,37	52	30	4,8	-	12,6	-	-	-
Caso 7	24,25	7,43	37	24,6	0,3	-	13,8	-	-	-
Caso 8	17,19	7,39	39	23,6	-1,4	-	16,4	-	-	-
Caso 9	-	7,4	52	32,1	6,3	-	15,1	-	0,21	1,57
Caso 10	9,94	7,33	46	23,9	-2,9	2,8	12,4	37	-	-
Caso 11	23,00	7,36	59	33,3	7,9	1,5	18,7	56,7	-	0,12
Caso 12	28,13	7,4	5,1	31,6	6,8	1	16,7	51,1	0,26	0,12
Caso 13	9,20	7,42	43	27,9	3,4	1,1	14,7	43	0,05	1,31
Caso 14	6,10	7,4	46	28,5	3,7	2,3	12,2	35	2,06	0,15
Caso 15	8,66	7,47	40	29,1	5,4	1,4	12	36,4	3,46	0,37
Caso 16	18,88	7,46	45	32	8,2	0,7	10,6	32	4,04	0,25
Caso 17	12,65	7,36	50	28,2	2,8	0,8	13,8	40	1,77	0,17
Caso 18	10,00	7,35	40	22,1	-3,5	2,1	12,8	37,5	0,83	0,11
Caso 19	14,30	7,38	45	26,6	1,5	2,1	18,4	53	1,55	0,20
Caso 20	14,80	7,36	47	26,6	1,2	1,8	12	35,1	0,43	0,14
Caso 21	-	-	-	-	-	-	13,2	-	0,91	0,13
Caso 22	17,00	7,33	66	34,8	8,9	0,9	10,9	31,3	-	-
Caso 23	18,50	7,38	46	27,2	2,1	1,4	13	39,3	-	-
Caso 24	7,20	7,41	56	35,5	10,4	1,8	11,5	34,5	2,28	0,43
Caso 25	3,60	7,38	41	24,3	-0,8	0,9	8,5	25,9	0,32	1,5
Caso 26	9,90	7,25	66	28,9	1,7	0,8	11,2	33	0,17	0,57
Caso 27	16,60	7,38	49	29	3,9	0,9	13,3	37	0,99	1,08
Caso 28	4,90	7,32	44	22,7	-3,4	1,1	11,2	33,5	20,1 6	4,74
Caso 29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caso 30	6,20	7,33	41	21,6	-4,3	0,9	13,2	40	0,6	0,63
Caso 31	34,50	7,31	52	26,2	-0,1	1,6	16,5	48	0,36	1,11
Caso 32	17,64	7,34	56	27,2	2,1	1,1	16,2	48	1,31	0,27

Tabla 8.6. Datos analíticos a los 7 días de vida.

DATOS CLÍNICOS A LOS 14 DÍAS DE VIDA						
	Peso (g)	Soporte respiratorio	FiO <sub>2</sub>	Frecuencia respiratoria (rpm)	Frecuencia Cardíaca (lpm)	Administración Cafeína
Caso 1	1440	1	21	36	142	Si
Caso 2	1828	2	22	42	173	Si
Caso 3	2180	1	21	44	170	No
Caso 4	2020	1	21	35	156	No
Caso 5	1970	1	21	34	165	Si
Caso 6	1960	1	21	-	-	Si
Caso 7	1725	1	21	48	142	Si
Caso 8	1725	1	21	84	173	Si
Caso 9	1585	1	21	34	141	No
Caso 10	-	-	-	-	-	-
Caso 11	2260	1	21	-	-	No
Caso 12	-	-	-	-	-	-
Caso 13	1660	2	23	36	142	Si
Caso 14	1650	1	21	42	173	No
Caso 15	1000	2	21	44	170	Si
Caso 16	1897	3	21	35	156	Si
Caso 17	1915	1	21	34	165	Si
Caso 18	1505	2	24	45	152	Si
Caso 19	1835	2	21	48	142	Si
Caso 20	1830	2	23	84	173	Si
Caso 21	-	-	-	-	-	-
Caso 22	995	2	26	-	-	Si
Caso 23	1500	2	21	34	163	Si
Caso 24	1064	2	25	61	149	Si
Caso 25	1224	4	39	52	156	No
Caso 26	1250	4	30	55	168	Si
Caso 27	1079	4	54	64	164	Si
Caso 28	851	4	76	71	151	Si
Caso 29	-	-	-	-	-	-
Caso 30	1580	2	21	47	150	Si
Caso 31	1390	2	21	63	169	Si
Caso 32	1216	3	21	70	140	Si

Tabla 8.7. Datos clínicos a los 14 días de vida (soporte respiratorio: 1= no precisan soporte respiratorio; 2= administra O2 con gafas nasales; 3=precisa ventilación mecánica no invasiva (CPAPn); 4=precisa ventilación mecánica invasiva).

DATOS ANALÍTICOS A LOS 14 DÍAS DE VIDA										
	MT pg/ml	pH	pCO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EB	Láctico	Hb	Hcto	PCR	PCT
Caso 1	19,98	7,33	53	27,9	2		11	-	0,54	0,14
Caso 2	30,07	7,33	54	28,5	2,6	-	13	41	1,07	-
Caso 3	27,7	7,32	49	25,2	-0,9	-	12,5	37,5	0,17	-
Caso 4	11,84	7,24	52	22,3	-5,1	-	10,7	31,9	0,13	-
Caso 5	5,41	7,39	46	27,8	2,8	-	10,9	34,5	1,71	-
Caso 6	6,95	7,38	46	27,2	2,1	-	11,4	34,5	0,44	-
Caso 7	9	7,49	30	22,9	-0,4	-	14,5	-	0,24	-
Caso 8	8,3	7,4	42	26	1,2	-	15,6	-	-	-
Caso 9	-	7,35	50	30,5	5,1	-	10,4	32	3,13	0,06
Caso 10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caso 11	10,45	7,37	49	28,3	3	-	15,8	47	0,22	0,05
Caso 12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caso 13	5,88	7,4	47	29,1	4,3	1,4	12,5	37,4	0,14	1,79
Caso 14	7,72	7,43	47	31,2	6,9	-	10,8	31,7	0,89	0,05
Caso 15	2	7,31	62	31,2	4,9	1,4	8,2	24	33	0,37
Caso 16	4,1	7,35	57	31,5	5,9	1,3	9,8	29,6	3,27	0,16
Caso 17	20,9	7,45	33	22,9	-1,1	-	13,2	38,8	0,22	0,06
Caso 18	19,6	7,37	53	-	-	-	10,3	31	2,62	0,14
Caso 19	22,3	7,4	44	27	3,7	2,7	40	13,8	0,37	0,1
Caso 20	17,6	7,38	43	25,4	0,3	2,2	10,3	30,9	0,48	0,18
Caso 21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caso 22	21,2	7,29	69	33,2	6,6	1,7	13	38,8	0,21	0,36
Caso 23	13,4	7,41	46	29,2	4,6	1,2	11,3	34	3,51	0,21
Caso 24	4	7,39	44	26,6	1,6	3,3	11	33	6,99	0,11
Caso 25	4,8	7,37	44	25,4	0,1	-	10,9	32	0,66	1,01
Caso 26	2	7,44	48	32,6	6,4	1,2	12	48,9	0,51	0,74
Caso 27	38,6	7,37	63	36,4	11,1	1,8	9,9	29,5	2,47	0,66
Caso 28	9	7,24	70	30	2,6	1,9	11,6	35	1,42	0,56
Caso 29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caso 30	15,9	7,34	58	31,3	5,5	0,8	10,7	33	0,15	0,35
Caso 31	27,5	7,28	63	29,6	2,9	1,6	12,1	49,3	0,94	0,29
Caso 32	6,9	7,32	52	26,8	0,7	1,7	11,3	34,6	49,2	23,7

Tabla 8.8. Datos analíticos a los 14 días de vida.



DATOS CLÍNICOS A LOS 28 DÍAS DE VIDA						
	Peso (g)	Soporte respiratorio	FiO <sub>2</sub>	Frecuencia respiratoria (rpm)	Frecuencia Cardíaca (lpm)	Administración Cafeína
Caso 1	1710	1	21	56	150	Si
Caso 2	2200	1	21	43	164	Si
Caso 3	2335	1	21	36	163	No
Caso 4	2195	1	21	65	190	No
Caso 5	2440	1	21	60	161	No
Caso 6	2375	1	21	60	170	No
Caso 7	2245	1	21	43	153	No
Caso 8	2080	1	21	34	151	No
Caso 9	2089	1	21	32	142	No
Caso 10	-	-	-	-	-	-
Caso 11	-	-	-	-	-	-
Caso 12	-	-	-	-	-	-
Caso 13	2020	1	21	34	151	Si
Caso 14	1905	1	21	32	142	No
Caso 15	1339	2	22	44	155	No
Caso 16	2440	2	23	86	135	Si
Caso 17	2245	1	21	55	172	No
Caso 18	1655	1	21	28	141	Si
Caso 19	1950	1	21	31	180	Si
Caso 20	2005	2	23	45	158	Si
Caso 21	-	-	-	-	-	-
Caso 22	1226	2	21	30	150	Si
Caso 23	1620	1	21	42	160	Si
Caso 24	1290	2	21	30	142	Si
Caso 25	1193	4	45	46	125	Si
Caso 26	1290	4	65	54	154	Si
Caso 27	1265	4	40	48	145	Si
Caso 28	1062	3	38	58	155	Si
Caso 29	-	-	-	-	-	-
Caso 30	1965	1	21	36	164	Si
Caso 31	1915	1	21	35	148	Si
Caso 32	1560	2	58	21	157	Si

Tabla 8.9. Datos clínicos a los 28 días de vida (soporte respiratorio: 1= no precisan soporte respiratorio; 2= administra O2 con gafas nasales; 3=precisa ventilación mecánica no invasiva (CPAPn); 4=precisa ventilación mecánica invasiva).

DATOS ANALÍTICOS A LOS 28 DÍAS DE VIDA										
	MT pg/ml	pH	pCO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EB	Láctico	Hb	Hcto	PCR	PCT
Caso 1	10,83	7,32	42	21,6	-4,5	2,7	9,8	-	0,16	0,1
Caso 2	3,17	7,32	55	27,9	1,8	2,2	10,7	33	0,16	0,08
Caso 3	21,87	7,35	65	35,9	10,3	0,6	11	32	7,7	0,5
Caso 4	37	7,33	43	23,7	-2,2	1,7	-	-	-	-
Caso 5	8,9	7,38	48	28,4	3,3	1,2	9,2	28	-	-
Caso 6	11,32	7,36	52	29,4	4	3,3	9	27,8	0,3	-
Caso 7	20,79	7,4	38	23,6	-1,3	1,5	9,2	27,7	0,18	0,1
Caso 8	23,89	7,31	47	23,7	-2,6	3,9	12,1	37,1	0,17	0,12
Caso 9	3,17	7,4	38	23,5	-1,3	1,8	8,4	25,8	4,49	0,06
Caso 10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caso 11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caso 12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caso 13	17,07	7,37	46	26,6	1,3	2,4	10,3	30,6	0,33	0,09
Caso 14	10,9	7,34	70	37,8	12	0,9	9	25,8	0,44	0,15
Caso 15	8,4	7,35	65	35,9	10,3	0,6	11	32	7,7	0,5
Caso 16	23,1	7,41	47	29,8	5,2	1	15,8	46	1,93	0,15
Caso 17	-	7,45	36	25	1	2,7	10,6	30,4	0,19	0,05
Caso 18	16,9	7,36	35	19,8	-5,6	4,6	-	-	0,54	0,12
Caso 19	18,1	7,42	45	29,2	4,7	1	12	34	4,3	0,16
Caso 20	14,4	7,4	45	27,9	3,1	1,1	10,1	29,9	8,15	1,94
Caso 21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caso 22	52,7	7,4	38	23,6	-1,3	1,5	10,4	30,5	0,21	0,19
Caso 23	4,2	7,31	47	23,7	-2,6	3,9	10,2	30,4	0,27	0,13
Caso 24	3	7,34	44	23,7	-2,1	2,4	12,2	36	28,3	0,28
Caso 25	5,6	7,42	52	33,7	9,2	1,9	12,7	36,2	10,2	2,76
Caso 26	4,5	7,29	67	32,2	5,6	0,7	11	34	4,76	0,96
Caso 27	5,8	7,34	70	37,8	12	0,9	12,7	37,4	0,34	0,32
Caso 28	14,5	7,38	59	34,9	9,5	1,1	11,2	33,6	2,14	0,26
Caso 29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caso 30	26,5	7,45	36	25	1	2,7	8,1	24,3	0,3	0,18
Caso 31	44,1	7,4	42	26	1,2	1,9	10,1	30	0,22	0,13
Caso 32	4	7,38	46	27,2	2,1	1,8	8	24	0,65	0,12

Tabla 8.10. Datos analíticos a los 28 días de vida.